

PHARMAKOLOGISCHE VERGLEICHS-
UNTERSUCHUNG ZWEIER ORALER
ETHAMBUTOLPRÄPARATE UND DEREN EINFLUSS
AUF DIE PHARMAKOKINETIK GLEICHZEITIG
VERABREICHTEN RIFAMPICINS

Peter Bieling

1979



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551927_0002

Aus dem Zentralkrankenhaus Gauting der
Landesversicherungsanstalt Oberbayern
Direktor: Prof. Dr. med. Herbert Blaha

PHARMAKOLOGISCHE VERGLEICHSUNTERSUCHUNG ZWEIER ORALER
ETHAMBUTOLPRÄPARATE UND DEREN EINFLUSS AUF DIE PHAR-
MAKOKINETIK GLEICHZEITIG VERABREICHTEN RIFAMPICINS

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Peter Bieling

aus

Gräfelfing

Jahr

1980

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. H. Blaha

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. N. Zöllner

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 31. 7. 79



INHALTSVERZEICHNIS

=====

A. E I N L E I T U N G	1
B. P R O B L E M S T E L L U N G U N D Z I E L S E T Z U N G D E R A R - B E I T	4
C. P A T I E N T E N G U T , M A T E R I A L , 6 M E T H O D I K	
I. V E R S U C H S P E R S O N E N	6
II. P R Ä P A R A T E	8
III. U N T E R S U C H U N G S G A N G	9
IV. A B K Ü R Z U N G E N	12
V. B E S T I M M U N G S M E T H O D E	12
1. E M B - B e s t i m m u n g	13
2. R M P - B e s t i m m u n g	18
D. E R G E B N I S S E	22
I. E T H A M B U T O L - W E R T E	22
1. I n t e r i n d i v i d u e l l e B e t r a c h t u n g d e r E i n z e l w e r t e	
2. V e r g l e i c h b e i d e r U n t e r s u c h u n g s r e i h e n	24
a n h a n d d e r M i t t e l w e r t k u r v e n	
3. B e r e c h n u n g w e i t e r e r p h a r m a k o k i n e -	28
t i s c h w i c h t i g e r P a r a m e t e r	

II. RIFAMPICIN - WERTE	39
1. Interindividuelle Betrachtung der Einzelwerte	39
2. Intraindividueller Vergleich der Werte anhand der Mittelwertkurven	41
3. Berechnung weiterer pharmakokinetisch wichtiger Parameter	44
E. STATISTISCHE BEARBEITUNG DER ERGEBNISSE	49
I. ALLGEMEINES	49
II. RECHENSHEMA : t - TEST FÜR VERBUNDENE STICHPROBEN	50
III. ERGEBNISSE DES t - TESTS FÜR DIE EMB-WERTE	52
IV. ERGEBNISSE DES t - TESTS FÜR DIE RMP-WERTE	55
F. DISKUSSION DER ERGEBNISSE	57
I. PHARMAKOKINETISCHES MODELL	57
II. ANWENDUNG DIESES MODELLS AUF DEN EMB-METABOLISMUS	58
III. ANWENDUNG DES KOMPARTIMENTMODELLS AUF DEN RIFAMPICIN-METABOLISMUS	65
IV. THERAPEUTISCHE KONSEQUENZEN	66
G. ZUSAMMENFASSUNG	68
ANHANG, Tab. I - IV u. Abb.	70
LITERATURVERZEICHNIS	87

A. E I N L E I T U N G

Zur Therapie der Tuberkulose stehen uns heute eine Reihe wirksamer Medikamente zur Verfügung; diese sog. Antituberkulotica lassen sich nach ihrer Wirkungsweise in zwei Gruppen unterteilen:

1. Die bakterizid wirkenden Substanzen, wie Isoniazid, Rifampicin oder Streptomycin, die entweder die ruhenden oder die in Proliferation befindlichen Tuberkelbakterien schädigen.
2. Die bakteriostatisch wirkenden Pharmaka, die das Wachstum der Tuberkelbakterien hemmen, wie z. B. Ethambutol, Para-Aminosalicylsäure, Pyrazinamid und andere.

Die heute gebräuchliche Kombinationstherapie der Tuberkulose fordert die gleichzeitige Verabreichung eines oder mehrerer Tuberkulostatika mit mindestens einem bakterizid wirkenden Tuberkuloseheilmittels (3, 30).

Von den für die Kombinationstherapie in Frage kommenden Substanzen werden folgende Eigenschaften erwartet:

1. Gute antibakterielle Wirksamkeit gegen Tuberkelbakterien.
2. Orale Anwendbarkeit wegen der langen Therapiedauer.
3. Gute Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt.
4. Etwa gleich lange Wirkungsdauer, d. h. etwa gleich schnelle Elimination der einzelnen Medikamente.

Die Pharmaka Isonikotinsäurehydrazid (INH), Ethambutol (EMB) und Rifampicin (RMP) erfüllen weitge-

hend diese Anforderungen und werden daher häufig und mit Erfolg in einer Dreierkombinationstherapie zur Initialbehandlung der Tuberkulose eingesetzt (18,33). In der sich daran anschließenden 3 - 6 monatigen Stabilisierungsphase wird häufig eine Zweierkombination angewandt (3), wobei HAEGI (25) die Kombination von Rifampicin und Ethambutol als besonders wirkungsvoll beschrieb.

Beinahe alle Arzneimittel rufen jedoch neben ihren erwarteten Wirkungen mehr oder weniger ausgeprägte unerwünschte Nebenwirkungen hervor. Diese sind zwar meist reversibel, können jedoch vor allem dann zu erheblichen Störungen führen, wenn die Medikation über eine längere Zeitspanne erfolgen soll.

Dies trifft im besonderen Maße für die Tuberkuloseheilmittel zu, die regelmäßig, in voller Dosierung über einen Zeitraum von mindestens 1 - 2 Jahre appliziert werden müssen.

Auch für Ethambutol und Rifampicin sind entsprechende Nebenwirkungen bekannt (8,17,46). Erschwerend kommt für diese beiden häufig verwendeten Pharmaka hinzu, daß sie beide im Spektrum ihrer Nebenwirkungen Gastro-Intestinale Beschwerden aufweisen. Diese wurden für Ethambutol von einer Vielzahl von Autoren beschrieben (1,9,11,27,34,44). Bezüglich der Gastro-Intestinalen Beschwerden von Rifampicin fanden BLAHA und PETERSEN (6), daß diese selten und nicht schwer sind. Auch SCHMID (41) kam zu diesem Ergebnis.

Um die besonders wirksame Kombination dieser beider Pharmaka dennoch in der Therapie einsetzen zu können, wird in Praxi häufig versucht, das Auftreten gastro-intestinaler Beschwerden dadurch zu lindern, daß man die Medikamente entweder post-

prandial verabreicht, oder als Zusatzmedikation Antacida verordnet werden. Dies stellt jedoch eine unbefriedigende Lösung des Problems dar, da hierdurch die Pharmakokinetik beider Medikamente in vielerlei Hinsicht beeinflußt werden kann. So weisen die ARZNEIMITTELVERORDNUNGEN (3) darauf hin, daß "Ethambutol gute enterale Resorption auf nüchternen Magen" aufweist und daß " Rifampicin besser bei saurem pH-Wert des Magensaftes und nüchternem Magen" resorbiert wird.

B. PROBLEMSTELLUNG und ZIEL - SETZUNG der ARBEIT

Ziel zahlreicher Bemühungen der vergangenen Jahre war, das gut tuberkulostatisch wirksame Ethambutol dem Patienten in einer Darreichungsform zu verabreichen, die das Auftreten von Gastro-Intestinalen Beschwerden ausschloß. In der Literatur sind verschiedene Versuche beschrieben, das Pharmakon unter Umgehung des Magens an den Tuberkuloseherd heranzuführen. So führten BARBANTI et al. (4) eine Lokalbehandlung durch, während DE MARCO et al. (10) und ORLANDI u. VERCELLINO (32) Ethambutol als 10% - igen Aerosol verabreichten. OMODEJ-ZORINI (31) instillierte Ethambutol in Wasser gelöst intracavitär und GRUEFF (23, 24) spülte Hohlräume und Fisteln bei Knochen und Gelenktuberkulose mit in Aqua-dest. gelöstem Ethambutol.

Eine andere Möglichkeit, Ethambutol unter Umgehung des Magens dem Organismus zuzuführen, stellt eine neue Darreichungsform des Ethambutols dar. Hierbei wird die handelsübliche Ethambutoltablette von einer Hülle umgeben, die dem Magensaft zu widerstehen vermag. Auf diese Weise wird Ethambutol erst nach erfolgter Magenpassage aus der Umhüllung in den Darm freigegeben, eine Reizung der Magenschleimhaut ist somit ausgeschlossen.

Aufgabe dieser Untersuchung soll nun sein, herauszufinden, ob und in welcher Weise die Pharmakokinetik von Ethambutol durch diese neue Darreichungsform des Medikaments beeinflusst wird. Zu diesem Zweck wurde an eine Anzahl Patienten zunächst Ethambutol in handelsüblicher Form verab-

reicht und durch mehrere Blutentnahmen der Plasmaspiegelverlauf ermittelt. Einige Tage später wurde an dieselben Patienten und unter möglichst identischen Voraussetzungen Ethambutol in magensaftfester Umhüllung in gleicher Dosierung verabreicht und in gleicher Weise die Tagesverlaufskurven erstellt. Aus den einzelnen Kurvenverläufen wurden verschiedene pharmakokinetisch bedeutsame Parameter, wie die Resorptionsgeschwindigkeit, Maximalkonzentration, Ausscheidungsgeschwindigkeit, Fläche unter der Kurve und andere ermittelt und miteinander verglichen. Auf diese Weise sollte geklärt werden, in welcher Weise die neue Darreichungsform von Ethambutol zu einer Änderung der Pharmakokinetik im Organismus führt. Hierbei bietet die Versuchsdurchführung im Sinne des intraindividuellen Vergleichs den Vorteil, daß die zu erwartenden großen interindividuellen Unterschiede der einzelnen Versuchspersonen eliminiert werden.

Einige der untersuchten Patienten wurden gleichzeitig mit Ethambutol auch noch mit Rifampicin therapiert. Dieses Pharmakon wurde im Gegensatz zu Ethambutol an beiden Untersuchungstagen in unveränderter Darreichungsform verabreicht. Auch hier wurden, wie oben beschrieben, die Tagesverlaufskurven aufgestellt und wichtige pharmakokinetische Parameter ermittelt. Sinn dieser Untersuchung war, durch Vergleich der Parameter eventuell vorhandene Interaktionen zwischen Ethambutol und Rifampicin aufzudecken.

C. PATIENTENGUT, MATERIAL, METHODIK

I. VERSUCHSPERSONEN

Für die Untersuchungen wurden 13 Patienten des Zentralkrankenhauses Gauting ausgewählt. Diese Patienten (2 weibl., 11 männl.) im Alter von 19 - 66 Jahren (Durchschnittsalter 39,9 Jahre) waren dort unter der Diagnose "Lungentuberkulose" in Behandlung. Eine Ausnahme bildete Versuchsperson 2, welche an der Untersuchung teilnahm ohne an Tuberkulose erkrankt zu sein.

Tab. 1: Daten der am Versuch beteiligten Personen (m = männl., w = weiblich)

Pat.	Geschlecht	Alter	Gewicht
1	m	45	66,5 kg
2	m	28	71,0 "
3	w	27	53,0 "
4	m	19	80,0 "
5	m	43	69,0 "
6	m	49	64,5 "
7	w	34	59,0 "
8	m	42	53,5 "
9	m	66	62,5 "
10	m	29	60,8 "
11	m	54	73,0 "
12	m	28	62,5 "
13	m	55	56,0 "

Bei der Auswahl der Patienten wurde darauf geachtet, daß weder anamnestisch noch klinisch Anzeichen einer Funktionsstörung des Gastro-Intestinaltraktes vorlagen, um eine mögliche Beeinträchtigung der Resorptionsvorgänge auszuschließen. Auch Störungen der Leber- und Nierenfunktion wurden beachtet, da hierdurch die Elimination der Pharmaka beeinflußt werden kann.

Alle 13 Patienten wurden mit Ethambutol therapiert, sodaß die Tagesverlaufsuntersuchungen an allen Patienten untersucht werden konnten. Nur 10 der 13 Patienten erhielten gleichzeitig Rifampicin, sodaß zur Untersuchung der Pharmakokinetik von RMP nur 10 Paare von Tagesverlaufskurven miteinander verglichen werden konnten.

Bei einigen Patienten bestand neben dieser Basistherapie auch noch eine Zusatzmedikation mit anderen Tuberkuloseheilmitteln wie z. B. INH oder PTH. In diesen Fällen wurde darauf geachtet, daß während des gesamten Versuchsverlaufes diese Medikation unverändert beibehalten wurde.

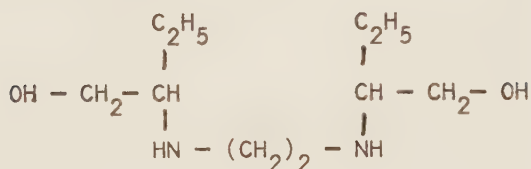
Patienten, die zusätzlich mit Kanamycin oder Streptomycin behandelt wurden, konnten in die Auswertung nicht miteinbezogen werden, da diese Pharmaka die Nachweismethode für Ethambutol beeinträchtigen (42).

Weitere 3 Patienten, die zunächst zur Mitarbeit gewonnen werden konnten, lehnten nach dem ersten Untersuchungstag eine weitere Beteilung ab, da sie die häufigen Blutentnahmen nicht nochmals ertragen wollten.

Ein Patient mußte nach Beendigung sämtlicher Untersuchungen nachträglich aus der Wertung genommen werden, da sich herausgestellt hatte, daß es ihm nicht möglich gewesen war, die magensaftfesten Ethambutolkapseln zu 0,4g unzerkaut zu schlucken.

II. PRÄPARATE (3, 17, 45)~

1. Ethambutol



Chemie: 2,2-(aethylenendiimino)di-1-butanol

Mol. Gew.: 227,5

Summenformel: $\text{C}_{10}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_2$

Wirkung: Bakteriostatisch durch Hemmung der RNS-Synthese.

Kinetik: Nach oraler Einnahme Resorption zu 80% (36), Ausscheidung durch Niere (80%) und Faeces (20%).

Präparat: a) Myambutol^R "Lederle", Tab zu 0,1 und 0,4g

b) Myambutol^R "Lederle", magenresistent, 0,4g, wie a), jedoch mit magensaftfestem Überzug.

2. Rifampicin

Chemie: Halbsynthetisches Derivat des 3-Formyl-rifamycin mit makrocyclischer Struktur.

Mol. Gew.: 697,75

Summenformel: $\text{C}_{35}\text{H}_{47}\text{NO}_{12}$

Wirkung:	Bakterizid auf proliferierende Bakterien durch Hemmung der DNS-abhängigen RNS-Polymerase.
Kinetik:	Gute Resorption nach oraler Gabe, gute Verteilung im Organen und Körperflüssigkeiten, Abbau in der Leber.
Präparat:	Rifa 150 ^R und Rifa 300 ^R , "Grünenthal", Kapseln zu 150 u. 300 mg.

III. UNTERSUCHUNGSGANG

Die Präparate wurden an die Patienten jeweils morgens zwischen 7 und 8 Uhr auf nüchternen Magen mit einem Schluck Wasser verabreicht. Erst zwei Stunden nach Medikamenteneinnahme wurde den Patienten ein Frühstück gestattet, um eine Reaktion der Pharmaka mit dem Frühstück auszuschließen. Am Vorabend des jeweiligen Untersuchungstages wurden die Patienten zur Zurückhaltung im Genuß von Alkohol gehalten, um einerseits die Leberfunktion nicht zu beeinträchtigen und andererseits einen übermäßigen Diureseeffekt auszuschließen. Diese Anordnung konnte allerdings nicht kontrolliert werden.

Die Dosierung der einzelnen Präparate richtete sich nach den von den behandelnden Ärzten erarbeiteten Therapieplänen. Für EMB mußten diese Dosierungen in einigen Fällen jedoch teils über- bzw. unterschritten werden, da die magensäurefeste Darreichungsform von EMB nur in der Dosierung zu 0,4g zur Verfügung stand. Im Mittel ergab sich für EMB eine Dosierung von 23,5 mg/kg Körpergewicht und für RMP eine Dosierung von 9,32 mg/kg Körpergewicht.

Tab. 2: Zugeführte Mengen und Dosierung der Medikamente

Pat.	Gewicht (kg)	Ethambutol		Rifampicin	
		Menge (g)	Dosis (mg/kg)	Menge (g)	Dosis (mg/kg)
1	66,5	1,6	24,0	0,6	9,0
2	71,0	1,6	22,5	-	-
3	53,0	1,2	22,5	0,6	11,3
4	80,0	2,0	25,0	0,6	7,5
5	69,0	1,6	23,2	0,6	8,7
6	64,5	1,6	24,8	0,6	9,3
7	59,0	1,6	20,3	0,6	10,2
8	53,5	1,2	22,4	-	-
9	62,5	1,6	25,6	0,6	9,6
10	60,8	1,6	26,3	0,6	9,8
11	73,0	1,6	21,9	0,6	8,2
12	62,5	1,6	25,6	0,6	9,6
13	56,0	1,2	21,4	-	-

Die Zeitpunkte der Blutabnahmen richteten sich nach den in der Literatur (7,36,38) gefundenen Blutspiegelverläufen, sowie nach den aus den Vorversuchen gewonnenen Erfahrungen. Dementsprechend erfolgten die Abnahmen während der schnell ansteigenden Resorptionsphase in kürzeren Abständen als im zu erwartenden, exponentiell abfallenden Eliminationsteil der Spiegelverlaufskurven.

Ursprünglich war geplant, für die Erstellung eines 24-Stunden Tagesprofil insgesamt 9 Blutentnahmen mittels Verweilkanülen (Braunülen) durchzuführen. Da diese im Rahmen der Vorversuche von den meisten Patienten nur widerwillig toleriert

wurden und somit eine weitere Beteiligung an den Versuchen gefährdet schien, mußte im späteren Verlauf der Untersuchung zu Einzelblutabnahmen übergegangen und die Zahl der Entnahmen auf 6 pro Tagesverlaufskurve reduziert werden. Dies konnte jedoch ohne wesentlichen Verlust der Aussagekraft der Untersuchung erfolgen.

So konnte z. B. auf eine Blutentnahme 24 Stunden nach Medikamenteneinnahme verzichtet werden, da bei einer Halbwertszeit für EMB von ca. 4 Stunden, und für RMP von ca. 3 Stunden nach dieser Zeit kein nennenswerter Plasmaspiegel für die beiden Pharmaka zu erwarten war. Dies wurde durch die Vorversuche bestätigt und stimmt überein mit den in der Literatur gefundenen Angaben (38,39,17,45).

Aus demselben Grund konnte auch die geplante Entnahme zum Zeitpunkt der Medikamentenverabreichung entfallen und ein Plasmaspiegel von $0\mu\text{g/ml}$ angenommen werden, da die am Vormittag des Vortages verabreichten Pharmaka bereits weitestgehend eliminiert worden sein dürften. Um dies ganz sicherzustellen, wurden für die betroffenen Patienten am Vortag vor Erstellung der Tagesverlaufskurven sämtliche Tuberkuloseheilmittel abgesetzt.

Schließlich wurde zu folgenden Zeitpunkten nach Medikamenteneinnahme Blut entnommen:

nach 0,5 , 1 , 2 , 3 , 4 u. 9 Stunden.

Vom entnommenen Blut wurde durch 5-minütiges Zentrifugieren bei 2000U/min. Plasma von Erythrozyten abgetrennt. Das Plasma wurde anschließend entweder sofort der Konzentrationsbestimmung zugeführt oder bis zur weiteren Bearbeitung bei einer Temperatur von -20°C eingefroren. So ist es ohne Konzentrationsverlust über Monate haltbar (5).

IV. ABKÜRZUNGEN

EMB	=	Ethambutol
RMP	=	Rifampicin
AUC	=	Area under the Curve Fläche unter der Tagesverlaufskurve
MHK	=	minimale Hemmkonzentration
HWZ	=	Halbwertszeit
µg	=	Microgramm
KG	=	Körpergewicht

V. BESTIMMUNGSMETHODEN

Sowohl für Ethambutol als auch für Rifampicin wurden mikrobiologische Bestimmungsmethoden in Form von Agar-Diffusionstests entwickelt. Das Prinzip dieser Tests besteht darin, daß auf einen mit Bakterien beimpften Nährboden eine das Antibiotikum enthaltende Probe aufgetragen wird. Entsprechend des Gehalts des Antibiotikums in der Probe wird das Wachstum der im Agar enthaltenen Bakterien am Auftragungsort der Probe gehemmt. Es entwickelt sich somit ein kreisrunder Hemmhof, dessen Durchmesser ein Maß für den Antibiotikagehalt in der Probe darstellt.

In den nachfolgend beschriebenen Bestimmungsmethoden handelt es sich um sog. Lochtests, d. h., die das Antibiotikum enthaltende Probe wird in eine aus dem Nährboden ausgestanzte Aussparung pipettiert, von der ausgehend dann das Antibiotikum in den Nährboden hineindiffundiert und zur Hemmhofbildung führt.

1. EMB - Spiegelbestimmung

Die quantitative EMB-Bestimmungsmethode wurde von THOMAS u. PELCAK (42) beschrieben und von BENKERT (5) modifiziert.

Als Testkeim dient *Mycobacterium smegmatis*, welches auf einen modifizierten Sauton-Nährboden (Zusammensetzung siehe Anh. Tab. Ia) überimpft wird und nach einer Bebrütungszeit von 48 Stunden bei 37°C als Stammkultur bei einer Temperatur von 4°C aufbewahrt wird.

Als Impfmateriel dient das Nährmedium Difco Antibiotic Medium 3 (Zusammensetzung, Anhang Tab. Ic), in welches der Testkeim der Stammkultur mit einer Platinöse überimpft wird. Nach 48-stündiger Bebrütungszeit bei 37°C ist diese Impfsuspension bei einer Temperatur von 4°C ohne Wirkungsverlust der Erreger mindestens 3 Wochen haltbar.

Als fester, auf die Testplatten ausgießender Nährboden dient ein modifizierter Sauton-Nährboden, dessen Zusammensetzung im Anhang Tab. Ia aufgeführt ist.

Zur Herstellung der Testplatten werden genau 150ml des modifizierten Sauton-Nährbodens auf genau 55°C erhitzt, mit 0,2 ml des Impfmateriels beimpft und auf einer Glasplatte ausgegossen, die durch einen Metallrahmen der Abmessung 220 x 320 mm abgegrenzt wird. Vor dem Ausgießen des Nährbodens muß die Glasplatte mittels Wasserwaage möglichst horizontal eingerichtet werden, damit der Nährboden auf dem umgrenzten Areal eine möglichst gleichmäßige Schichtdicke erhält. Dies ist für die Genauigkeit der Untersuchung von großer Bedeutung, da die Hemmhofbildung durch die Nährbodendicke beeinflusst wird. Glasplatte und Metallrahmen müssen vor dem Ausgießen des Nährbodens mit Desinfektionsmittel und Bunsen-

brenner in der Weise behandelt werden, daß unerwünschte Keime abgetötet werden.

Nach Verfestigung des Nährbodens werden mit einer Vakuumstanze nach dem Vorbild in Abb. 1 Löcher des Durchmessers 11 mm aus dem Agar gestanzt. In diese wird genau 0,1 ml der zu bestimmenden Serumprobe einpipetiert.

Nach einer Bebrütungszeit von 48 Stunden bei 37°C kann mit einem Zirkel der Hemmhofdurchmesser abgegriffen und auf Millimeterpapier abgelesen werden.

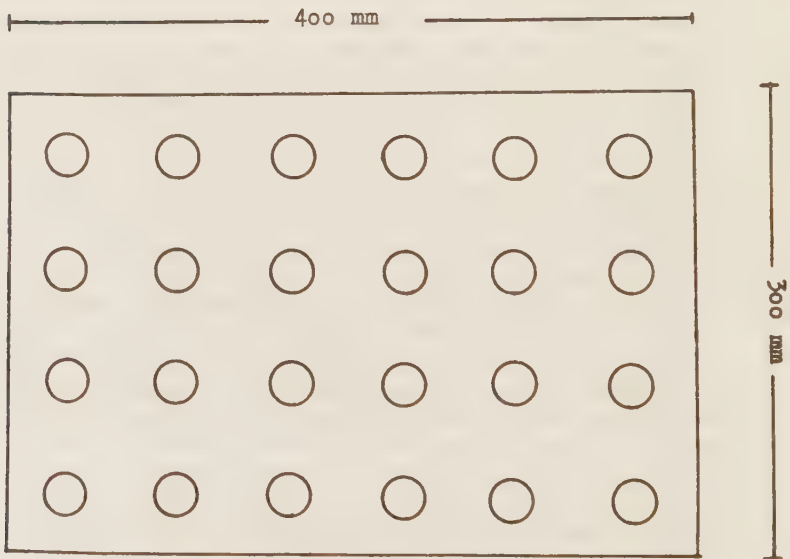


Abb. 1: Verteilung der Bohrungen auf der Ethambutoltestplatte

Um den auf diese Weise ermittelten Hemmhofdurchmessern entsprechende Ethambutolkonzentrationen im Serum zuordnen zu können, müssen zunächst Vergleichslösungen mit bekanntem Ethambutolgehalt hergestellt und in gleicher Weise deren Hemmhöfe bestimmt werden.

Zur Herstellung dieser Kontrolllösungen wird zunächst eine Stammlösung bekannten EMB-Gehalts hergestellt, welche anschließend durch eine Verdünnungsreihe mit Humanplasma auf die zu bestimmenden Testlösungen verdünnt wird.

Vom Hersteller wird Myambutol-Reinsubstanz als Ethambutol-dihydrochlorid geliefert. Dieses liegt in Wasser gelöst zu 73,7 % als freies Ethambutol vor.

27,1 mg EMB-dihydrochlorid werden in 200 ml Wasser gelöst. Die erhaltene Lösung weist eine Konzentration von 9,99 mg/ml auf. 8 ml dieser Lösung werden anschließend mit Aqua dest. auf 25 ml aufgefüllt, womit eine Lösung der Konzentration 3,2 mg/ml vorliegt. Dies ist die Stammlösung, aus welcher nach folgendem Verdünnungsschema die einzelnen Kontrolllösungen hergestellt werden.

Verdünnungsschema:

2,5 ml Stammlös.	+ 2,5 ml Serum	= Lös. 1 (16,0 µg/ml)
2,0 ml Lös. 1	+ 2,0 ml "	= Lös. 2 (8,0 µg/ml)
2,0 ml Lös. 2	+ 2,0 ml "	= Lös. 3 (4,0 µg/ml)
2,0 ml Lös. 3	+ 2,0 ml "	= Lös. 4 (2,0 µg/ml)
2,0 ml Lös. 4	+ 2,0 ml "	= Lös. 5 (1,0 µg/ml)
2,0 ml Lös. 5	+ 2,0 ml "	= Lös. 6 (0,5 µg/ml)
2,0 ml Lös. 6	+ 2,0 ml "	= Lös. 7 (0,25 µg/ml)

Die Kontrolllösungen sind bei einer Temperatur von -20°C über Monate ohne Wirkungsverlust von EMB haltbar (BENKERT, (5)).

Von den Kontrollösungen werden jeweils 0,1 ml in die Bohrungen des Testnährbodens pipetiert und nach 48-stündiger Bebrütungszeit bei 37°C der Hemmhofdurchmesser abgelesen. Zur Kontrolle des Leereffekts wurden auch einige Positionen mit dem für die Verdünnung der Stammlösung verwendeten Humanplasmas beschickt und auf Hemmhofbildung untersucht. In keinem Fall war ein Hemmhof feststellbar. Die Mittelwerte aller im Versuchsverlauf ermittelten Hemmhofdurchmesser der Kontrollösungen sind in Tab. 3 aufgeführt. Die Einzelwerte gibt Tab. III des Anhangs wieder.

Tab. 3: Mittelwerte der Hemmhofdurchmesser in Abhängigkeit abgestufter EMB-Konzentrationen

Kontroll- lösung	Konzentration ($\mu\text{g/ml}$)	Mittelwert des Durchmessers (cm)	s
1	16,0	47,50	0,67
2	8,0	39,08	0,78
3	4,0	32,24	0,90
4	2,0	24,22	0,81
5	1,0	16,76	0,86
6	0,5	00,00	0,00
7	0,25	00,00	0,00

Bei der Bestimmung der Patientenserien wurde zur Kontrolle jeweils pro Testplatte die Lösungen 1 - 6 mitbestimmt. Im späteren Verlauf wurde auf die Bestimmung des Kontrollwerts 1 verzichtet, da die Größe des Hemmhofs häufig zur Überlappung mit den Hemmhöfen der benachbarten Positionen führte.

Zur Darstellung einer Eichgeraden wurden die Mittelwerte der Hemmhofdurchmesser auf halblogarithmischem Millimeterpapier in der Weise aufgetragen, daß auf der Ordinate die Hemmhofdurchmesser linear in Millimeter auf der Abszisse die EMB-Konzentrationen logarithmisch in $\mu\text{g/ml}$ wiedergegeben wurden. Hierbei ergibt sich eine lineare Beziehung, die in Abbildung 2 dargestellt ist.

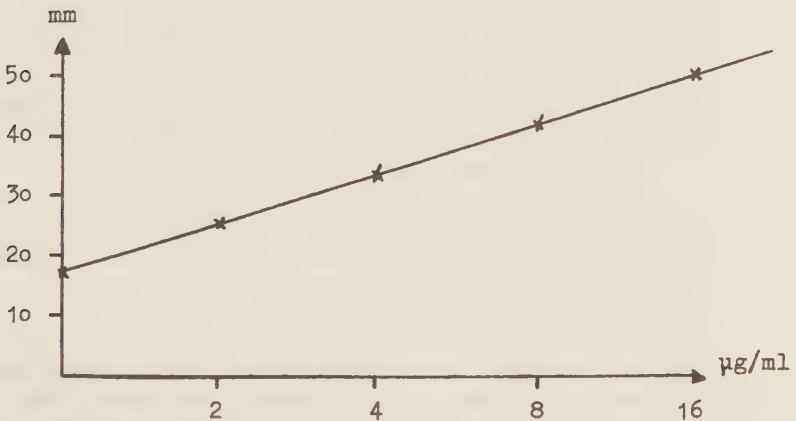


Abb. 2: Ethambutol - Eichgerade

Mit Hilfe der Eichgeraden können allen, aus den Patientenserien erhaltenen Hemmhofdurchmessern die zugehörigen Ethambutolkonzentrationen zugeordnet werden.

Verlängert man die Eichgerade in Richtung der abnehmenden Konzentrationen, so ergibt ein EMB-Wert von $0,5 \mu\text{g/ml}$ einen Hemmhof von 11 mm. Da dies dem Durchmesser des ausgestanzten Bohrlochs entspricht, ist hier die Nachweisgrenze der Methode festgelegt.

2. RMP - Spiegelbestimmung

Die RMP-Bestimmung wurde von K. S. PETERSEN (37) beschrieben.

Als Testkeim dient *Sarcina lutea* (ATCC 9341). Dieser Keim wird in zweiwöchigem Abstand auf einen Schrägagar (Difco medium 1, Anhang Tab. Ib) überimpft und nach 24-stündiger Bebrütungszeit bei 37°C im Kühlschrank bei 4°C aufbewahrt.

Als Impfmateriel dient das flüssige Nährmedium Difco medium 3 (Zusammensetzung, Anhang Tab. Ic), in welches der Testkeim mit einer Platinöse überimpft und über 24 Stunden bei 37°C bebrütet wird. Diese Impfsuspension ist bei +4°C ohne Wirkungsverlust der Erreger mindestens 6 Wochen haltbar.

Als Nährboden dient Difco Antibiotic medium 1 (zusammensetzung, Anh. Tab. Ib). Jeweils 25 ml dieses Nährbodens werden auf 55°C erhitzt, mit einem Tropfen der Bakteriensuspension beimpft und auf Testplatten ausgegossen. Als Testplatten werden Petrischalen mit einem Durchmesser von 14,5 cm verwendet. Nach Verfestigung des Nährbodens werden nach Vorlage (Abbildung 3) insgesamt 7 Bohrungen des Durchmessers 11 mm mittels Vakuumpumpe aus dem Agar ausgestanzt. In diese Bohrungen werden genau 50 µl der zu bestimmenden Probe einpipetiert. Die Bebrütungszeit beträgt 24 Stunden bei 37°C.

Um den auf diese Weise ermittelten Hemmhofdurchmesser die entsprechenden Rifampicinkonzentrationen zuordnen zu können, müssen die Testplatten zunächst mit verschiedenen Vergleichslösungen bekannten RMP-gehalts beschickt werden.

Zur Herstellung der Vergleichslösungen geht man von einer Stammlösung aus, die man erhält, indem man 20mg Rifampicin-Natrium in einen 20 ml Meßkolben einwiegt, 2 ml Dimethylformamid zugeibt und mit

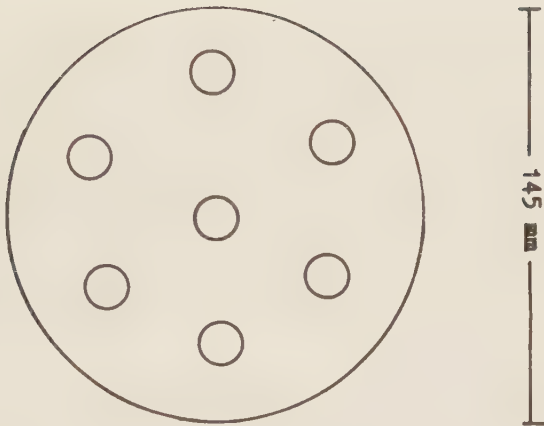


Abb.3: Verteilung der Bohrungen auf der Petrischale

Phosphatpuffer (Zusammensetzung, Anhang Tab. II) bis zur Eichmarke auffüllt. Da die Menge des freien Rifampicins nur gering von der eingewogenen Rifampicin-Natrium-Salzmenge abweicht, beträgt die Konzentration dieser Stammlösung 1 mg/ml. Die weitere Verdünnung erfolgt mit Humanplasma.

Verdünnungsschema:

1 ml Stamml. + 9 ml Plasma	→	Lös. 2 (100 $\mu\text{g/ml}$)
1 ml Lös. 2 + 9 ml "	→	Lös. 3 (10 ")
5 ml Lös. 3 + 5 ml "	→	Lös. 4 (5 ")
5 ml Lös. 4 + 5 ml "	→	Lös. 5 (2,5 ")
5 ml Lös. 5 + 5 ml "	→	Lös. 6 (1,25 ")
5 ml Lös. 6 + 5 ml "	→	Lös. 7 (0,625 ")
5 ml Lös. 7 + 5 ml "	→	Lös. 8 (0,312 ")
5 ml Lös. 8 + 5 ml "	→	Lös. 9 (0,156 ")

Die Vergleichslösungen sind bei einer Temperatur von -20°C ohne Wirkungsverlust des Rifampicins über Monate haltbar.

Die Kontrollseren L3 - L9 werden zur Erstellung der Eichgeraden auf mehreren Testplatten auf ihre Hemmhofbildung hin untersucht. Zur Kontrolle des Leereffekts des zur Verdünnung verwendeten Humanplasmas, werden auch einige Positionen mit diesem beschickt. Eine Hemmhofbildung war hierbei in keinem Falle feststellbar.

Während des gesamten Versuchsverlaufs wurde zur Kontrolle auf allen Testplatten jeweils eine Kontrolllösung neben den zu untersuchenden Patientenserien mitbestimmt. Die Gesamtzahl aller, während der Untersuchung ermittelter Hemmhofdurchmesser der verschiedenen Kontrolllösungen ist im Anhang Tabelle III (S.72) aufgeführt. Mittelwerte und Standardabweichungen dieser Werte gibt Tabelle 4 wieder.

Tab. 4: Mittelwerte der Hemmhofdurchmesser in Abhängigkeit verschiedener RMP-Konzentration

Kontroll- lösung	Konzentration ($\mu\text{g/ml}$)	Mittelwert d. Durchmesser	s
Lös. 3	10,000	42,6	0,8
Lös. 4	5,000	39,1	0,7
Lös. 5	2,500	35,6	0,9
Lös. 6	1,250	31,8	0,9
Lös. 7	0,625	27,8	0,6
Lös. 8	0,312	23,0	0,8
Lös. 9	0,156	19,3	0,5

Die Eichgerade erhält man, indem man die ermittelten Hemmhofdurchmesser auf halblogarithmischem Millimeter in der Weise aufträgt, daß auf der linearen Ordinate die Hemmhofdurchmesser und auf der logarithmischen Abszisse die Rifampicinkonzentrationen wiedergegeben werden. Es ergibt sich eine lineare Beziehung die in Abb. 4 dargestellt ist.

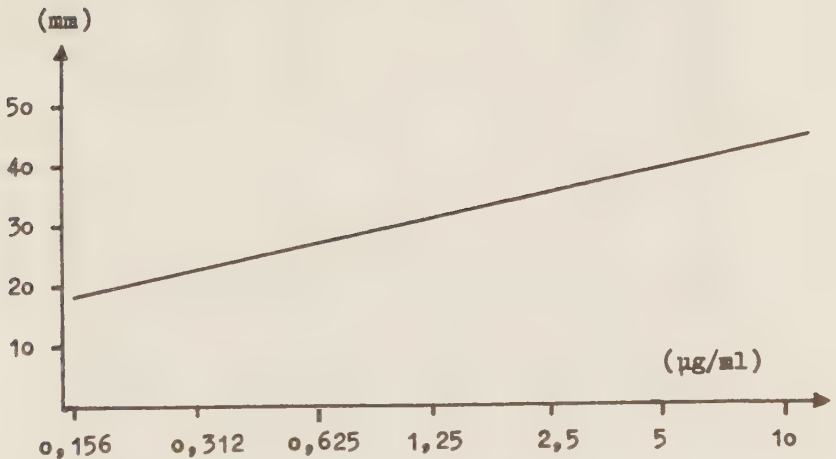


Abb. 4: RMP-Eichgerade aus den Mittelwerten der Kontrolllösungen L3 - L9.

Die Nachweisgrenze dieser Bestimmungsmethode wurde bei einer Konzentration von 0,15 µg/ml festgesetzt, da unterhalb dieses Wertes der geradlinige Verlauf der Eichkurve nicht mehr gewährleistet ist.

D. E R G E B N I S S E

I. ETHAMBUTOL - WERTE

1. Interindividuelle Betrachtung der Einzelwerte

In Tabelle 5 sind die Ethambutol-Plasmakonzentrationen der 13 Patienten zu den festgesetzten Zeitpunkten nach Einnahme des handelsüblichen Ethambutol aufgeführt. Demgegenüber zeigt Tabelle 6 die Werte, die bei denselben Patienten nach Verabreichung der magensaftfesten Ethambutol-Tabletten erzielt wurden.

Tab. 5: EMB-Plasmaspiegel in $\mu\text{g/ml}$ nach einmaliger Einnahme von handelsüblichen Ethambutol

Pat.	Zeit nach Verabreichung (Std.)					
	0,5	1	2	3	4	9
1	0,80	3,75	2,50	1,55	1,10	0,40
2	0,00	0,00	0,65	1,60	0,75	0,00
3	0,00	0,50	1,00	3,00	1,45	0,40
4	1,10	2,60	3,10	1,80	1,25	0,45
5	0,80	2,10	3,45	2,30	1,40	0,70
6	0,65	1,15	2,20	2,00	1,20	0,40
7	0,70	1,80	3,90	3,15	1,80	0,70
8	0,50	1,00	1,75	1,00	0,60	0,00
9	0,95	1,30	5,10	3,00	1,75	0,60
10	0,60	1,40	3,30	1,75	1,20	0,35
11	0,60	1,30	2,60	2,45	2,10	1,20
12	0,70	1,15	4,50	2,45	1,15	0,45
13	0,90	1,60	1,80	2,60	2,90	1,15
$\bar{m}$	0,64	1,51	2,76	2,20	1,43	0,52

Tab. 6: EMB-Plasmaspiegel in $\mu\text{g/ml}$ nach einmaliger Gabe von magensaftresistent zubereiteten Ethambutoltablettten

Pat.	Zeit nach Verabreichung (Std.)					
	0,5	1	2	3	4	9
1	0,55	1,25	3,90	3,30	2,30	0,50
2	0,00	0,00	0,70	1,90	0,80	0,20
3	0,00	0,00	1,05	4,00	1,95	0,20
4	0,55	2,20	2,50	2,10	1,40	0,60
5	0,55	2,35	4,20	2,75	1,95	0,90
6	0,70	1,00	2,40	2,50	1,35	0,45
7	0,00	0,65	3,05	2,45	1,65	0,65
8	0,00	0,60	2,30	1,35	1,00	0,00
9	0,45	1,00	5,90	4,30	2,50	0,90
10	0,45	0,60	3,70	2,20	1,75	0,60
11	0,35	1,20	1,95	3,60	2,40	1,30
12	0,60	1,10	6,00	3,40	2,40	0,70
13	0,65	1,30	2,50	3,90	3,65	1,20
$\bar{m}$	0,37	1,02	3,09	2,90	1,93	0,65

Der interindividuelle Vergleich zeitgleicher Werte zeigt das unterschiedliche Verhalten einzelner Patienten auf Ethambutolverabreichung etwa gleicher Dosierung (im Mittel 23,5 mg/kg KG) unter weitgehend identischen äußeren Bedingungen.

So weisen bei der Standardtherapie 3 der 13 Patienten bereits nach 30 Minuten EMB-Konzentrationen über 0,9 $\mu\text{g/ml}$ auf, während bei den Patienten 2 und 3 zu diesem Zeitpunkt noch keine Aufnahme ins Blut nachzuweisen war. Bei Pat. 2 könnte selbst 1 Stunde nach der Medikation noch kein EMB-Spiegel gemessen werden, während Pat. 1 zu diesem Zeitpunkt bereits seine Maximalkonzentration erreicht hatte.

Auch bezüglich der Höhe der Maximalkonzentrationen wiesen die einzelnen Patienten erhebliche Unterschiede auf. So erreichte Pat. 9 einen Maximalspiegel von 5,1 $\mu\text{g/ml}$, während für Patient 2 lediglich ein Maximum von 1,6 $\mu\text{g/ml}$ nachzuweisen war. In gleicher Weise differierten auch die Zeiten, die nach Medikamenteneinnahme bis zum Erreichen der Maximalkonzentration benötigt wurden. Patient 1 erreichte sein Maximum bereits nach einer Stunde, Patient 13 hingegen benötigte zum Erreichen des Höchstwertes 4 Stunden.

Ähnliche Ergebnisse erbrachte auch der interindividuelle Vergleich der Werte, die nach Gabe der magensaftfesten EMB-Tabletten ermittelt wurden. Hier scheint das Ausmaß der Differenzen jedoch weniger ausgeprägt zu sein.

2. Vergleich beider Untersuchungsreihen anhand der Mittelwertkurven.

In Tabelle 7 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der EMB-Plasmaspiegel zu den verschiedenen Zeitpunkten der Blutentnahme aufgeführt.

Tab. 7: Mittelwerte $\bar{m}$ und Standardabweichungen s der EMB-Konzentrationen von 13 Patienten.

Zeit nach Einnahme	handelsübl. EMB		magenresist. EMB	
	$\bar{m}$	s	$\bar{m}$	s
0,5	0,64	0,35	0,37	0,27
1	1,51	0,95	1,02	0,70
2	2,76	1,31	3,09	1,62
3	2,20	0,65	2,90	0,91
4	1,43	0,60	1,93	0,75
9	0,52	0,36	0,65	0,38

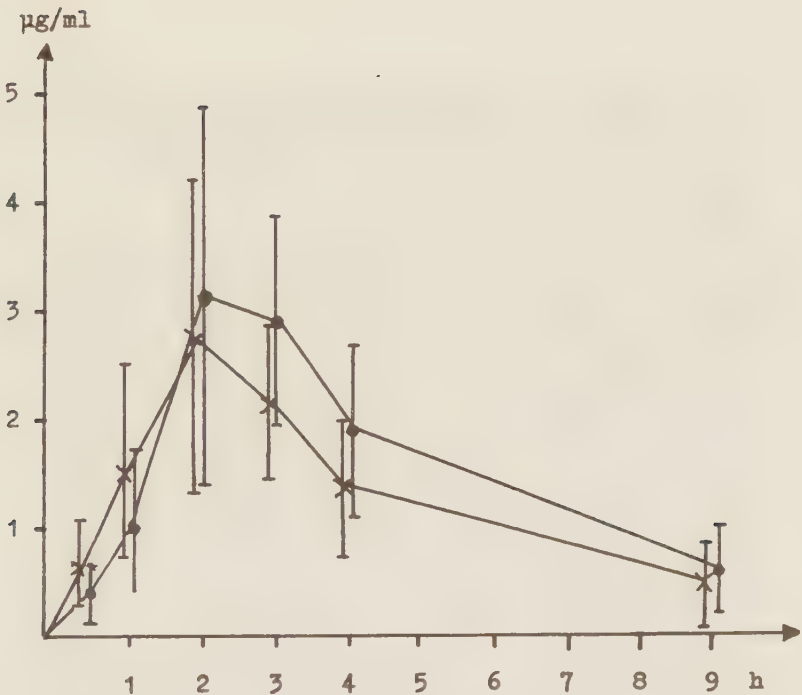


Abb. 5: Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentrationen von 13 Patienten nach einmaliger Gabe von Ethambutol in.....

— x — x — x — x —

handelsübliche Darreichungsform

— • — • — • — • —

magensaftfeste EMB-Tablette

Im Verlauf beider Mittelwertkurven lassen sich drei Abschnitte unterscheiden. Dem steilen Spiegelanstieg bis zum Maximum folgt ein schneller Kurvenabfall, der jenseits des 4 - Stundenwertes in einen langsameren Eliminationsteil übergeht.

Der Vergleich der Mittelwertkurven beider Untersuchungsgänge läßt auf ein unterschiedliches Verhalten der Resorptionskinetik nach Verabreichung der beiden verschiedenen Darreichungsformen von Ethambutol schließen.

Während die herkömmliche Medikation zu einer schnell einsetzenden Resorption führt, die nach 30 Minuten bereits zu einem mittleren Blutspiegel von $0,64 \mu\text{g/ml}$ führt, zeigen nach Verabreichung der magensaftfesten Ethambutolkapseln 12 der 13 untersuchten Patienten einen verzögerten Blutspiegelanstieg. Dieser führt im Mittel 30 Minuten nach Medikamentengabe lediglich zu einer Serumkonzentration von $0,37 \mu\text{g/ml}$. Diese Tendenz wurde auch durch die Spiegelkonzentrationen bestätigt, die eine Stunde nach Medikation ermittelt wurden. Hier wurde nach Einnahme der magensaftfesten Ethambutoltabletten ein Mittelwert von $1,02 \mu\text{g/ml}$ erreicht gegenüber $1,51 \mu\text{g/ml}$ nach Verabreichung der herkömmlichen Medikamente.

Ab diesem Zeitpunkt setzte auch für das magensaftfest verabreichte Ethambutol ein kräftiger Blutspiegelanstieg ein, der 2 Stunden nach Medikation mit einer Durchschnittskonzentration von $3,09 \mu\text{g/ml}$ erstmals deutlich über dem vergleichbaren Wert nach Gabe der herkömmlichen Darreichungsform von EMB liegt, für die ein Spiegel von $2,76$ gemessen wurde.

Ab diesen Werten, die gleichzeitig die Maximalkonzentrationen beider Plasmaspiegelverläufe darstellen, zeigen beide Mittelwertkurven einen annähernd parallel verlaufenden Plasmaspiegelabfall, wobei die Konzentrationen, die nach Einnahme der magensaftfesten EMB-Tabletten ermittelt wurden, jeweils über den vergleichbaren Werten bei Basistherapie lagen.

In Tabelle 8 sind die Maximalkonzentrationen der einzelnen Tagesverlaufskurven und die Zeiten, die zu deren Erreichung benötigt wurden, getrennt nach Darreichungsform des EMB aufgeführt.

Tab. 8: Gegenüberstellung der Maximalkonzentrationen der einzelnen Tagesprofilkurven und die Zeiten, die zu deren Erreichen benötigt wurden.

Pat.	handelsübliches EMB		magensaftfestes EMB	
	Maximum ($\mu\text{g/ml}$)	Zeit (Std.)	Maximum ($\mu\text{g/ml}$)	Zeit (Std.)
1	3,75	1	3,90	2
2	1,60	3	1,90	3
3	3,00	3	4,00	3
4	3,10	2	2,50	2
5	3,45	2	4,20	2
6	2,20	2	2,50	3
7	3,90	2	3,05	2
8	1,75	2	2,30	2
9	5,10	2	5,90	2
10	3,30	2	3,70	2
11	2,60	2	3,60	3
12	4,50	2	6,00	2
13	2,90	4	3,90	3
$\bar{m}$	3,16	2,23	3,65	2,38

Bei 11 der 13 untersuchten Patienten wurde nach Gabe der magensaftfesten Ethambutol-Tabletten eine höhere Maximalkonzentration im Plasma erreicht als nach Gabe des handelsüblichen EMB-Präparates. Ausnahmen bildeten die Patienten 4 und 7, bei denen die herkömmliche Therapie zu höheren Werten führte.

Bezüglich der Zeiten, die nach Verabreichung der Pharmaka bis zum Erreichen der Maxima benötigt wurden, waren bei dieser Untersuchung bei 9 der 13

untersuchten Personen keine Differenzen nachweisbar. Bei den Patienten 1, 6 und 11 führte die Basistherapie zu einem schnelleren Blutspiegelanstieg, während Patient 13 seine Maximalkonzentration schneller nach Einnahme der neuen Darreichungsform des Ethambutol erreichte.

Im Mittel stellte sich bei Vergabe des handelsüblichen EMB-Präparates ein Maximalspiegel von 3,16 µg/ml nach 2,23 Stunden ein gegenüber einem Wert von 3,65 µg/ml 2,38 Stunden nach Gabe der magensaftfesten EMB-Tablette.

Die Ausscheidung von Ethambutol aus dem Plasma scheint nicht im Sinne eines Prozesses 1. Ordnung, also exponentiell zu verlaufen. Dies wird deutlich, wenn man die Tagesverlaufskurven auf halblogarithmischem Maßstab aufträgt, wie dies für die Mittelwertkurven in Abb. 6 durchgeführt wurde. Auf diese Weise erkennt man, daß dem Maximum der Tagesverlaufskurve zunächst ein steiler Spiegelabfall folgt, der jenseits des 4 - Stunden-Wertes in einen flacheren Eliminationsteil übergeht.

3. Berechnung weiterer pharmakokinetisch wichtiger Parameter.

Wie schon erwähnt, läßt sich die Ausscheidungsgeschwindigkeit eines Pharmakons aus dem Blut direkt aus der Tagesverlaufskurve ablesen, wenn man diese auf halblogarithmischem Papier aufträgt. Genauere Werte der Eliminationshalbwertszeit erhält man, wenn man eine Berechnung nach folgender Formel durchführt (22):

$$T_{1/2} = \frac{\ln 2}{k} \quad \text{für} \quad k = \frac{\ln y_1 - \ln y_2}{t_1 - t_2}$$

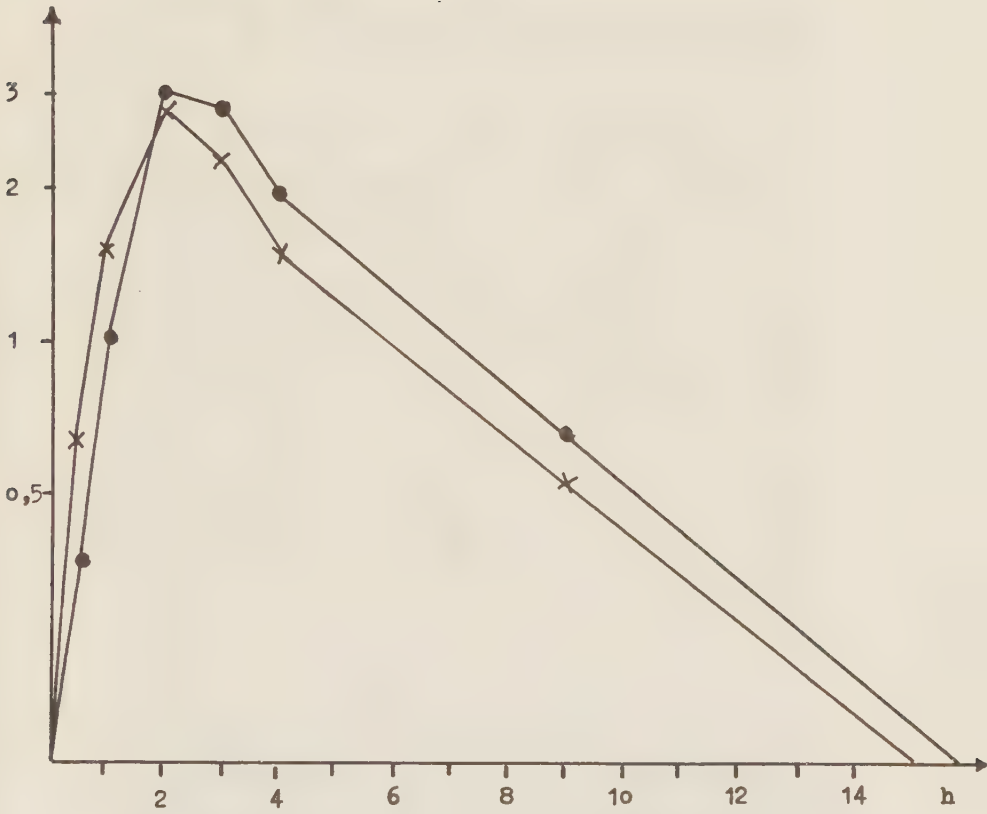
$\mu\text{g/ml}$ 

Abb. 6: Halblogarithmische Darstellung der Mittelwertkurven von 13 Patienten nach Gabe von

— x — x —

handelsüblichem Ethambutol

— • — • —

magensaftfest umhülltem EMB

Die Werte y_1 und y_2 dieser Gleichung stellen bestimmte Ethambutol-Konzentrationen zu den Zeitpunkten t_1 und t_2 dar. Setzt man in diese Gleichung die beiden letzten, durch Blutentnahme ermittelten Werte - also die Konzentrationen, die 4 bzw. 9 Stunden nach der Medikation ermittelt wurden - ein, so erhält man die Halbwertszeit der langsamen Ausscheidung von Ethambutol aus dem Plasma. Die Werte aller 13 untersuchten Patienten sind nach Untersuchungsgang getrennt in Tabelle 9 aufgeführt.

Bei Patient 2 konnte diese Berechnungsmethode der Ausscheidungsgeschwindigkeit nicht angewandt werden, da bei diesem Patienten neun Stunden nach Einnahme des handelsüblichen EMB kein meßbarer Plasmaspiegel mehr festgestellt werden konnte. In diesem Falle wurde die nach Einnahme der magensaftfesten EMB-Kapsel ermittelte Eliminationshalbwertszeit übernommen und in Tabelle 9 in Klammern wiedergegeben. Der nachträglich zu rekonstituierende 9-Stunden-Wert lag bei $0,1 \mu\text{g/ml}$ und lag somit unterhalb der Nachweis-schwelle der Bestimmungsmethode von Ethambutol. (siehe auch S. 17)

Wie aus der Aufstellung der Tabelle 9 zu ersehen ist, differieren die Ausscheidungs-HWZ für Ethambutol interindividuell zwischen den Werten 2,27 und 5,00 Stunden. Die intraindividuellen Unterschiede beider Untersuchungsreihen sind dagegen, abgesehen von Pat. 2, erwartungsgemäß gering. Dies kommt auch beim Vergleich der Mittelwerte zum Ausdruck, die mit Halbwertszeiten von 3,45 und 3,33 Stunden nur unwesentlich voneinander abweichen.

Auch die schnell-verlaufende Ausscheidungsphase des Ethambutols aus dem Plasma läßt sich nach obiger Gleichung berechnen. Die Ergebnisse dieser Berechnung sind ebenfalls in Tabelle 9 aufgeführt.

Tab. 9: Zusammenstellung der Eliminationshalbwertzeiten nach Verabreichung unterschiedlich zubereiteten Ethambutols.

Pat.	handelsübliches EMB		magensaftfestes EMB	
	langsame E.	schnelle E.	langsame E.	schnelle E.
1	3,42	1,45	2,27	1,92
2	(2,50)	0,91	2,50	0,80
3	2,69	0,95	2,55	0,96
4	3,39	1,27	4,09	1,74
5	5,00	1,39	4,48	1,64
6	3,15	1,36	3,15	1,12
7	3,67	1,24	3,72	1,75
8	1,36	1,36	1,31	1,31
9	3,24	1,28	3,39	1,28
10	2,31	1,09	3,24	1,33
11	6,19	4,49	5,65	1,71
12	3,69	1,14	2,81	1,22
13	3,75	3,75	3,11	3,11
$\bar{m}$	3,45	1,67	3,33	1,53

Abgesehen von Pat. 11 halten sich auch hier die intraindividuellen Unterschiede innerhalb eines engen Bereiches von 0,5 Stunden. Entsprechend differieren auch die Mittelwerte beider Untersuchungsreihen mit Halbwertzeiten von 1,67 und 1,53 Stunden nur unwesentlich.

Sehr breit gestreut lagen dagegen die interindividuellen Unterschiede der schnellen Elimination, die sich zwischen den Werten 0,80 und 4,49 Stunden bewegten. Klammert man die Pat. 11 und 13 aus, so bewegen sich die interindividuellen Unterschiede in einem engeren Rahmen von 0,8 bis 1,75 Stunden.

Eine Methode, die Resorptionsvorgänge quantitativ zu erfassen, wurde von KÜBLER (29) beschrieben. Das Prinzip dieser Methode besteht darin, den Eliminationsteil der Plasmaspiegelkurve rechnerisch auszugleichen. Dazu ist dem jeweiligen Meßwert $y(t)$ der Plasmaspiegelkurve die bis zu diesem Zeitpunkt aus dem Plasma eliminierte Substanzmenge hinzuzuzählen. Die eliminierte Substanzmenge erhält man, indem man die Fläche, die die Plasmoverlaufskurve mit der Zeitachse einschließt, berechnet und mit der Eliminationskonstanten k_{el} multipliziert. Die Eliminationskonstante läßt sich bei bekannter Eliminationshalbwertszeit nach folgender Formel berechnen:

$$k_{el} = \frac{\ln 2}{t_{1/2}}$$

Die gesamte Rechenoperation läßt sich durch folgende Formel ausdrücken (22):

$$y_x(t) = y(t) + k_{el} \cdot ydt$$

Trägt man die mit Hilfe dieser Formel berechneten Werte $y_x(t)$ gegen die Zeit auf, so erhält man die Invasionskurve. Diese steigt zunächst entsprechend der beginnenden Resorption steil an und geht im Bereich im Bereich des abfallenden Teils der Plas-

maspiegelverlaufes in einen horizontalen Verlauf über. Trägt man diese Kurve in halblogarithmischem Maßstab auf, so läßt sich aus deren Steigung die Invasionshalbwertszeit ablesen und mit Hilfe der auf Seite 28 angegebenen Formeln die Invasionskonstante berechnen.

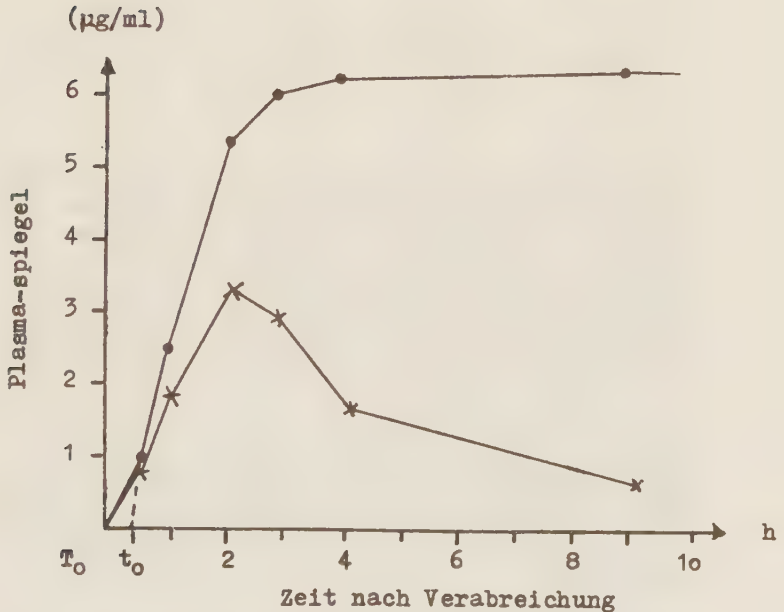


Abb. 7: Beispiel einer Invasionskurve (—●—●—) u. der zugehörigen Tagesprofilkurve (—×—×—).
 ----- korrigierter Anfangsteil der Invasionsgeraden

Genauere Werte der Invasionskonstanten erhält man, wenn man vom horizontalen Endwert a der Invasionskurve die verschiedenen Werte $y(t)$ des ansteigenden Kurventeils der Plasmaverlaufskurve abzieht. Aus den so erhaltenen Punkten läßt sich eine Kurve erstellen, deren Steigung der Invasionskonstante entspricht. Dieser Rechenvorgang wird durch folgende Gleichung beschrieben (22):

$$k_{\text{Inv}} = \frac{\ln(a - y(t_1)) - \ln(a - y(t_2))}{t_1 - t_2}$$

Voraussetzung für die Anwendung dieser Berechnungsmethode der Invasionskonstanten ist, daß das Pharmakon aus dem Plasma einheitlich gemäß eines Prozesses 1. Ordnung ausgeschieden wird (29). Diese Voraussetzung ist, wie aus den Plasmaverlaufskurven (z. B. Abb. 6) zu ersehen war, für Ethambutol nicht erfüllt. Aus diesem Grunde erfolgte die Berechnung nach der auf Seite 32 angegebenen Gleichung, wobei für Werte $y(t)$, deren Konzentration unter $1,5 \mu\text{g/ml}$ lagen, die entsprechenden Werte k_{el} der langsamen Elimination in die Gleichung eingesetzt werden. Bei Plasmaspiegelwerten, deren Höhe über $1,5 \mu\text{g/ml}$ lagen, kommen die Eliminationskonstanten k_{el} der schnellen Ausscheidungsphase zur Anwendung.

Die so errechneten Invasionskonstanten bzw. Invasionshalbwertszeiten für Ethambutol sind nach Darbietungsform des Medikaments getrennt in Tab. 10 zusammengestellt.

Tab. 10: Invasionskonstanten bzw. - Halbwertzeiten von Ethambutol nach Einnahme unterschiedlicher galenischer Formen des Medikaments.

Pat.	handelsübliches EMB		magensaftfestes EMB	
	k_{Inv}	HWZ	k_{Inv}	HWZ
1	3,13	0,22	1,77	0,39
2	1,23	0,56	1,36	0,51
3	1,34	0,52	1,39	0,49
4	2,01	0,34	2,95	0,23
5	1,98	0,35	2,94	0,24
6	1,02	0,67	1,07	0,64
7	1,96	0,35	1,72	0,40
8	1,60	0,43	1,52	0,45
9	1,77	0,39	1,73	0,40
10	1,49	0,46	1,71	0,41
11	2,19	0,32	2,49	0,28
12	1,52	0,45	1,89	0,37
13	1,24	0,56	1,48	0,46
$\bar{m}$	1,66	0,43	1,85	0,40

Wie die Gegenüberstellung der Invasionsparameter zeigt, verläuft bei 7 der 13 untersuchten Patienten die Aufnahme von Ethambutol nach Gabe der magensaftfesten Zubereitungsform des Substrats schneller als nach Verabreichung des handelsüblichen Präparates. Zwei Patienten (Pat. 1 u. 7) nahmen das magensaftfeste EMB verzögert aus dem Magen-Darm-Trakt auf. Bei den übrigen vier Patienten ist die Differenz zwischen den beiden verschiedenen Präparaten bezüglich der Resorptionsgeschwindigkeit so gering, daß ihr keine praktische Bedeutung zukommt (Differenz der HWZ $< 0,03$ h).

Einen weiteren auch in Hinblick auf die Therapie wichtigen Parameter stellt die Fläche dar, die von der Tagesverlaufskurve und der Zeitachse umschlossen wird. Nach dem DOST'schen Prinzip (12,13,14) verhält sich die Fläche unter der Blutspiegelkurve proportional zu der in das Blut übergetretenen Medikamentendosis und ist unabhängig von Art und Geschwindigkeit der Applikation.

Zur Ermittlung der Fläche wurden die Tagesverlaufskurven auf Millimeterpapier graphisch aufgetragen und die Fläche unter der Kurve ausgezählt. Um ein möglichst genaues Ergebnis dieser Bestimmung und somit der resorbierten Substratmenge zu erhalten, wurden die Tagesverlaufskurven aller Patienten gemäß der auf Seite 35 aufgeführten Werte der langsamen Elimination extrapoliert, bis der Kurvenverlauf einen Plasmaspiegel von $0,1 \mu\text{g/ml}$ unterschritt. Im Mittel war dieser Wert nach Verabreichung der herkömmlichen galenischen Zubereitungsform des EMB nach 18,0 Stunden erreicht gegenüber 18,7 Stunden nach Einnahme der magensaftfesten Präparate.

Die Ermittlung ergab, daß 12 der 13 Patienten nach Einnahme der magensaftfesten Ethambutolkapsel eine größere Fläche unter den Tagesverlaufskurven aufwiesen. Lediglich Patient 7 zeigte diesbezüglich ein umgekehrtes Verhalten. Im Durchschnitt belief sich der Zuwachs der Flächen und damit der resorbierten Dosis nach Gabe des magensaftfesten Ethambutols auf 20,8%.

Die Kurvenflächen aller 13 untersuchten Patienten sind nach galenischer Zubereitungsform des Medikamentes getrennt in Tabelle 11 aufgeführt.

Tab. 11: Flächen unter den Tagesprofilkurven nach Verabreichung unterschiedlicher Darreichungsformen von Ethambutol.

Pat.	herkömml. EMB	magensaftf. EMB	Differenz
1	1324 mm ²	1815 mm ²	+ 491
2	497 "	576 "	+ 79
3	1082 "	1368 "	+ 286
4	1458 "	1590 "	+ 132
5	1897 "	2316 "	+ 419
6	1156 "	1301 "	+ 145
7	2010 "	1631 "	- 379
8	579 "	799 "	+ 220
9	1927 "	2610 "	+ 693
10	1204 "	1530 "	+ 326
11	2977 "	3107 "	+ 130
12	1499 "	2667 "	+ 1168
13	2575 "	3075 "	+ 500
$\bar{m}$	1552,7	1876,6	+ 323,9

Einen weiteren wichtigen therapeutischen Parameter stellt die Zeit dar, während welcher eine Ethambutolkonzentration von mehr als $1,0 \mu\text{g/ml}$ im Plasma vorliegt. Untersuchungen von FORBES et al. (15,16) zeigen, daß erst bei Spiegeln über $1,0 \mu\text{g/ml}$ ein Sistieren des Bakterienwachstums von Tuberkelbakterien zu erwarten ist.

Die Zeitspanne des Vorliegens dieser sog. minimalen Hemmkonzentration (MHK) läßt sich nach graphischer Auftragung der Tagesprofilkurven auf Millimeterpapier direkt ablesen.

Wie nachfolgender Tabelle zu entnehmen ist, verlängert sich nach Einnahme der magensaftfesten Zubereitungsform des Ethambutols die Zeit des Vorliegens der MHK bei 11 der 13 untersuchten Patienten gegenüber der herkömmlichen Galenik. Ein umgekehrtes Verhalten wiesen Patient 7 und 13 auf, wobei die Zeitdifferenz bei Pat. 13 lediglich 0,2 Std. ausmachte. Im Mittel ergab die Untersuchung eine Verlängerung der Zeitspanne des Vorliegens eines therapeutisch wirksamen Plasmaspiegel nach Einnahme der magensaftfest umhüllten EMB-Tablette gegenüber der herkömmlichen Darreichungsform um knapp eine Stunde oder 17,9%. Die Zeiten der einzelnen Patienten werden in Tabelle 12 aufgeführt.

Tab. 12: Zeiten der Vorliegens der MHK im Plasma nach Verabreichung gleicher EMB-Dosen unterschiedlicher galenischer Zubereitung.

Pat.	herkömml. EMB	magensaftf. EMB	Differenz
1	3,9 Std	5,9 Std	+ 2,0
2	1,2 "	1,4 "	+ 0,2
3	3,5 "	4,6 "	+ 1,1
4	4,6 "	5,3 "	+ 0,7
5	5,9 "	7,6 "	+ 1,7
6	3,9 "	4,3 "	+ 0,4
7	6,5 "	5,5 "	- 1,0
8	2,0 "	2,3 "	+ 0,2
9	6,0 "	7,4 "	+ 1,4
10	3,9 "	5,3 "	+ 1,4
11	9,9 "	11,0 "	+ 1,1
12	4,0 "	6,6 "	+ 2,6
13	9,2 "	9,0 "	- 0,2
m	4,96 "	5,85 "	+ 0,9

II. R I F A M P I C I N - W E R T E

An 10 der 13 Patienten wurde neben Ethambutol auch Rifampicin verabreicht und auch hierfür die Tagesverlaufskurven ermittelt. Während jedoch Ethambutol in zwei galenisch unterschiedlichen Darreichungsformen angeboten wurde, blieb Rifampicin in beiden Untersuchungsgängen sowohl bezüglich der Dosis wie auch der galenischen Zubereitung unverändert. Mit dieser Untersuchung sollte festgestellt werden, ob und in welchem Umfang pharmakokinetische Interaktionen zwischen diesen beiden Tuberkuloseheilmitteln stattfinden.

1. Interindividuelle Betrachtung der Einzelwerte

In Tabelle 13 und 14 sind jeweils die RMP - Plasmakonzentrationen zu den verschiedenen Zeitpunkten nach Medikation aufgeführt. Auch hier wird wie schon bei den EMB-Werten deutlich, wie unterschiedlich die einzelnen Versuchspersonen auf die Verabreichung von Rifampicin bei gleicher Dosierung (im Mittel 9,32 mg/kg KG) reagieren. Diese Feststellung bezieht sich sowohl auf die Geschwindigkeit des Plasmaspiegelanstiegs als auch auf die Höhe der Maximalkonzentrationen.

So erreichte z. B. bei den Basiswerten Patient 1 nach einer Stunde bereits seine Maximalkonzentration von 7,1 µg/ml, während für Patient 7 zu diesem Zeitpunkt noch keine Aufnahme ins Plasma nachweisbar war. Dieser Patient erreichte sein Maximum von 8,1 µg/ml erst drei Stunden nach Medikamenteneinnahme. Eine auffallend schlechte Resorp-

tion zeigte Patient 9, für den lediglich ein maximaler Plasmaspiegel von 2,2 µg/ml gemessen werden konnte.

Ähnlich große interindividuelle Differenzen wurden auch nach Verabreichung der Kombination Rifampicin mit magensaftfest umhüllten Ethambutol gefunden. So erreichte hier Patient 5 ein Maximum von 13 µg/ml, während das Maximum für Patient 9 nur 4,2 µg/ml betrug. Für Patient 7 fiel hier wie auch bei den Basiswerten auf, daß er mit den Resorptionsvorgängen besonders spät beginnt. Bei beiden Untersuchungsgängen konnte erst 2 Stunden nach Medikation ein meßbarer Plasmaspiegel festgestellt werden.

Tab. 13: RMP-Konzentrationen nach einmaliger Gabe von Rifampicin und handelsüblichen EMB. (= Basiswerte)

Pat.	Zeit nach Verabreichung (Std)					
	0,5	1	2	3	4	9
1	0,0	7,1	6,8	5,0	3,4	0,3 µg/ml
3	0,0	1,9	3,8	4,9	3,7	0,9 "
4	0,0	5,5	6,5	5,2	4,6	1,2 "
5	0,0	8,1	9,6	8,5	7,1	1,0 "
6	0,0	0,3	2,9	6,8	5,2	0,8 "
7	0,0	0,0	7,1	8,1	7,4	1,5 "
9	0,3	1,0	2,2	1,7	1,2	0,0 "
10	0,0	6,5	7,8	6,2	4,8	0,4 "
11	0,0	0,3	4,2	6,5	5,9	1,0 "
12	0,0	1,5	7,1	6,0	5,1	0,4 "
$\bar{m}$	0,03	3,22	5,80	5,89	4,84	0,75 "
s	0,09	3,19	2,39	1,91	2,04	0,46

Tab. 14: RMP-Plasmakonzentrationen nach Gabe von Rifampicin und magensäurefestem Ethambutol.

Pat.	Zeit nach Verabreichung (Std)					
	0,5	1	2	3	4	9
1	0,4	8,8	6,2	4,7	3,9	0,4 µg/ml
3	0,7	2,9	6,0	6,8	5,6	1,2 "
4	0,0	9,6	7,8	6,0	4,9	1,5 "
5	0,1	10,6	13,0	10,6	8,2	1,6 "
6	0,4	1,4	7,1	5,0	3,5	0,5 "
7	0,0	0,0	3,0	4,3	4,1	0,8 "
9	0,0	0,8	4,2	3,3	2,7	0,4 "
10	0,5	7,1	10,0	8,5	5,9	0,5 "
11	0,0	4,3	4,3	4,3	2,8	0,3 "
12	0,0	0,8	3,7	4,8	4,0	0,3 "
$\bar{m}$	0,21	4,63	6,58	5,88	4,56	0,75 "
s	0,26	4,06	3,07	2,20	1,70	0,50

2. Intraindividueller Vergleich der Werte anhand der Mittelwertkurven

Die in Tabelle 13 und 14 aufgeführten Mittelwerte und die dazugehörigen Standardabweichungen sind in Abbildung 8 graphisch dargestellt.

Beide Mittelwertkurven zeigen nach einer Latenzzeit von ca. 30 Minuten einen steilen Anstieg, der nach ca. zwei Stunden zu einem Maximum führt, und schließlich in einem flachen Eliminationsteil ausläuft.

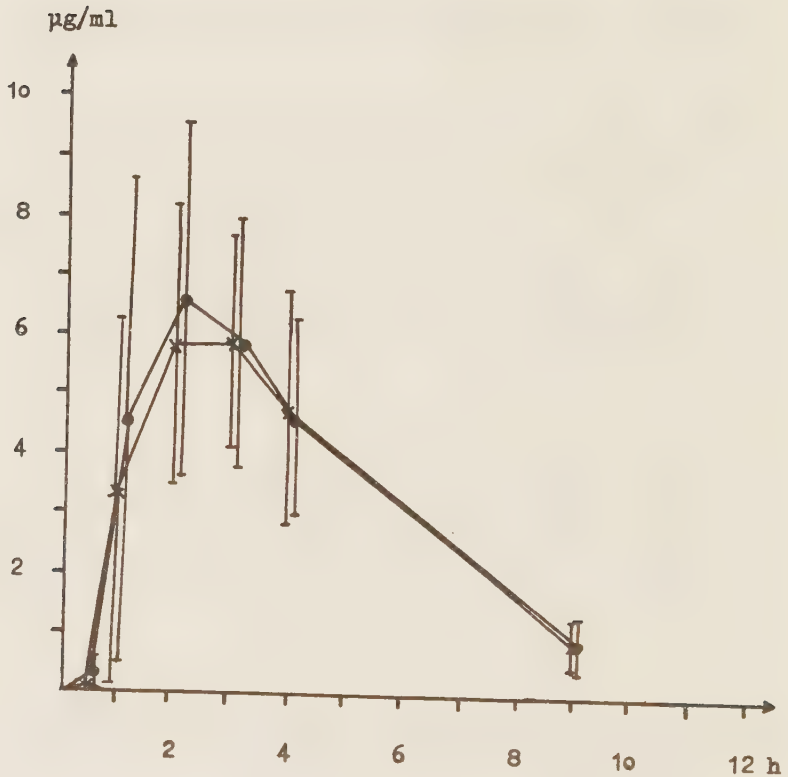


Abb. 8: Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen der Rifampicin-Plasmakonzentrationen nach Gabe von

- ×
×
 RMP + herkömmlichen EMB
 (= Basiswerte)
- ●
 RMP + EMB in magensaft-fester galenischer Zubereitung

Vergleicht man die beiden Mittelwertkurven miteinander, so fällt auf, daß nach Einnahme von Rifampicin zusammen mit der magensaftfesten Darreichungsform des Ethambutol die Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt schneller einsetzt und somit bei dieser Kombination der Tuberkuloseheilmittel in den ersten Stunden ein höherer RMP-Plasmaspiegel erreicht wird. Die Differenz der Mittelwerte, die 30 Minuten nach der Medikation gemessen wurden, beträgt zwar nur $0,18 \mu\text{g/ml}$, jedoch fällt auf, daß zu diesem Zeitpunkt nach Verabreichung der Kombination Rifampicin und magensaftfest zubereitetes Ethambutol 5 der 10 untersuchten Patienten einen nachweisbaren RMP-Spiegel aufweisen gegenüber nur einem Patienten bei Gabe der herkömmlichen EMB-RMP-Kombination. Deutlicher wird die Differenz eine Stunde nach Medikation. Hier beläuft sich der Unterschied in Mittel auf $1,41 \mu\text{g/ml}$.

Die Maximalkonzentrationen, die nach Einnahme der beiden verschiedenen Medikamentenkombinationen erreicht wurden, sind in Tabelle 15 zusammengestellt. Hier erreichten 7 der 10 untersuchten Patienten nach Vergabe der Kombination RMP + magensaftfestes EMB einen höheren RMP-Plasmaspiegel, bei 3 Patienten wurde durch die herkömmliche Kombination der Medikamente ein höheres Maximum erreicht.

Die Zeiten, die für das Erreichen der Maximalkonzentrationen benötigt wurden, schwankten interindividuell zwischen 1 und 3 Stunden. Die intra-individuellen Differenzen nach Gabe der beiden unterschiedlichen Medikamentenkombinationen sind gering. Nur zwei der 10 untersuchten Patienten erreichten ihr Maximum eher nach Gabe der herkömmlichen EMB-RMP-Kombination.

Die Aussagekraft dieser Werte ist allerdings kritisch zu betrachten, da die tatsächlichen Maxima nicht immer durch Blutentnahmen erfasst wurden.

Tab. 15: Maximalkonzentrationen und deren Zeitpunkte nach Gabe von Rifampicin zusammen mit Ethambutol unterschiedlicher Galenik.

Pat.	RMP + herkömml EMB		RMP + magensaftfest. EMB	
	Konzentrat. ($\mu\text{g/ml}$)	Zeit (Std)	Konzentrat. ($\mu\text{g/ml}$)	Zeit (Std)
1	7,1	1	8,8	1
3	4,9	3	6,8	3
4	6,5	2	7,8	2
5	9,6	2	13,0	2
6	6,8	3	7,1	2
7	8,1	3	4,8	3
9	2,2	2	4,2	2
10	7,8	2	10,0	2
11	6,5	3	4,8	2
12	7,1	2	4,8	3
$\bar{m}$	6,66	2,3	7,21	2,2

3. Berechnung weiterer pharmakologisch wichtiger Parameter

Trägt man die Tagesverlaufskurven in halblogarithmischem Raster auf, so kann man dem geraden Verlauf des absteigenden Kurventeils entnehmen, daß die Elimination des Rifampicins aus dem Plasma als ein Prozess erster Ordnung verläuft.

Aus dem Kurvenabfall läßt sich direkt die Eliminationshalbwertszeit ablesen. Genauere Werte der Halbwertszeiten bzw. der Eliminationskonstante erhält man durch Anwendung der auf Seite 28 aufgeführten Gleichungen.

Die gefundenen Werte beider Untersuchungsreihen weisen in ihren Mittelwerten weitgehende Übereinstimmung auf. Der größte intraindividuelle Unterschied wurde mit einer Differenz der Eliminationshalbwertszeiten von 0,4 Stunden bei Patient 11 gefunden. Die Einzelwerte aller 10 untersuchter Patienten sind nach Untersuchungsgang getrennt in Tabelle 16 zusammengefaßt.

Tab. 16: Eliminationshalbwertszeiten und - Konstanten von Rifampicin nach Gabe von RMP und unterschiedlich galenisch zubereitetem EMB

Pat.	RMP + herkömml. EMB		RMP + magensaftf. EMB	
	k_{el}	HWZ	k_{el}	HWZ
1	0,485	1,43 Std	0,455	1,52 Std
3	0,283	2,45 "	0,308	2,25 "
4	0,269	2,59 "	0,237	2,93 "
5	0,392	1,77 "	0,326	2,12 "
6	0,374	1,85 "	0,389	1,78 "
7	0,319	2,17 "	0,327	2,12 "
9	0,348	1,99 "	0,382	1,81 "
10	0,497	1,39 "	0,493	1,40 "
11	0,355	1,95 "	0,446	1,55 "
12	0,509	1,36 "	0,518	1,34 "
$\bar{m}$	0,383	1,89 "	0,388	1,88 "

Zur Beurteilung der Resorptionsverhältnisse von Rifampicin aus dem Magen-Darm-Trakt wurde die Invasionsgerade nach der von KÜBLER (29) beschriebenen Methode rekonstruiert. Dies konnte für Ri-

Rifampicin ohne Einschränkung durchgeführt werden, da Rifampicin mit einer einheitlichen Ausscheidungsgeschwindigkeit aus dem Plasma eliminiert wird. Prinzip dieser Methode und Durchführung der Berechnung sind auf den Seiten 32 u. 33 ausführlich dargestellt. Die Ergebnisse gibt Tabelle 17 wieder.

Tab. 17: Invasionskonstanten und - halbwertszeiten von Rifampicin nach gleichzeitiger oraler Verabreichung von RMP und unterschiedlich galenisch zubereitetem EMB.

Pat.	RMP + herkömml. EMB		RMP + magensaftf. EMB	
	k_{Inv}	HWZ	k_{Inv}	HWZ
1	7,943	0,08 Std	6,204	0,11 Std
3	2,301	0,30 "	2,963	0,23 "
4	8,245	0,08 "	9,481	0,07 "
5	8,145	0,08 "	8,164	0,08 "
6	2,317	0,30 "	2,567	0,27 "
7	3,277	0,19 "	2,859	0,24 "
9	2,479	0,28 "	3,564	0,19 "
10	7,197	0,10 "	5,343	0,13 "
11	2,669	0,25 "	6,348	0,11 "
12	4,268	0,16 "	3,008	0,23 "
$\bar{m}$	4,884	0,182 "	5,050	0,166 "

Wie schon bei Ethambutol so fällt auch bei der Resorption von Rifampicin die große interindividuelle Streuung der Resorptionsgeschwindigkeiten auf. Die Halbwertszeiten schwanken zwischen Werten von 0,07 bis 0,3 Stunden bei gleicher Dosierung und

identischer Verabreichungsbedingungen der Medikamente.

Die intraindividuellen Differenzen der Resorptionsgeschwindigkeiten sind demgegenüber gering. Abgesehen von Patient 11 schwankten hier die Halbwertszeiten in einem Bereich, der unter 0,1 Stunden liegt, wobei eine Bevorzugung einer der beiden Medikamentenkombinationen nicht zu erkennen ist. Diese Beobachtung wird auch durch die geringen Unterschiede der Mittelwerte beider Untersuchungsreihen bestätigt.

Wie bereits auf Seite 36 erwähnt, stellt nach dem DOST'schen Prinzip die Fläche, die von der Tagesverlaufskurve und der Zeitachse umschlossen wird, ein Maß für die aus dem Interstitialtrakt ins Plasma aufgenommene Substratmenge dar.

Zur Berechnung dieser Flächen wurden die Tagesverlaufskurven auf Millimeterpapier aufgetragen, der abfallende Kurvenanteil jenseits der 9 Stundenwerts gemäß der ermittelten Eliminationskonstanten bis zu einem Plasmaspiegel von 0,1 µg/ml extrapoliert und schließlich die Fläche unter der auf diese Weise vervollständigten Kurve bestimmt. Die Ergebnisse dieser Bestimmung sind in Tabelle 18 nach Untersuchungsreihe getrennt aufgeführt.

Während auch hier erhebliche interindividuelle Schwankungen (z. B. zwischen Pat. 5 und Pat. 9) festzustellen sind, läßt der intraindividuelle Vergleich der Kurvenflächen den Schluß zu, daß durch Zusatzmedikation mit unterschiedlich galenisch zubereitetem Ethambutol die Resorptionsquote oral verabreichten Rifampicins nicht beeinflusst wird. Zwar erreichten 6 der 10 unter-

Tab. 18: Flächen in mm^2 unter den Plasmaspiegelkurven nach oraler Verabreichung vom RMP unterschiedlich zubereitetem EMB

Pat.	RMP + herkömml. EMB	RMP + magensaftf. EMB
1	2853 mm^2	3095 mm^2
3	2707 "	3937 "
4	3880 "	4792 "
5	5127 "	6744 "
6	2999 "	2646 "
7	4835 "	2498 "
9	1001 "	1810 "
10	3495 "	4398 "
11	3468 "	2197 "
12	3120 "	2227 "
$\bar{m}$	3348,5	3434,4

suchten Patienten nach oraler Verabreichung von Rifampicin zusammen mit dem magensaftfest zubereiteten Ethambutol größere Flächen unter den Tagesverlaufskurven, im Mittel war der Flächenzuwachs dieser Medikamentenkombination gegenüber der herkömmlichen Darreichungsform der beiden Tuberkuloseheilmittel jedoch gering.

E. STATISTISCHE BEARBEITUNG DER ERGEBNISSE

I. ALLGEMEINES (40)

Aufgabe der statistischen Tests ist es, die Unterschiede der ermittelten Werte als nicht zufallsbedingt zu bestätigen. Hierzu ist die Nullhypothese, d. h. die Annahme, die Differenz der Mittelwerte zweier Untersuchungsreihen sei zufällig zustandegekommen bzw. durch die biologische Variabilität bedingt, zu widerlegen, und die Alternativhypothese, d. h. eine Differenz der Mittelwerte ist tatsächlich vorhanden, anzunehmen.

Bei den üblichen statistischen Testverfahren entschließt man sich, die Nullhypothese dann abzulehnen, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit p kleiner als 0,01 ist, also unter 1 % liegt. In diesem Fall bezeichnet man den Unterschied als "signifikant". Beträgt die Irrtumswahrscheinlichkeit dagegen 5 %, so bezeichnet man den Unterschied der Mittelwerte als "statistisch auffällig".

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurden die unterschiedlichen Darreichungsformen von Ethambutol und Rifampicin jeweils an ein und dieselbe Versuchsperson verabreicht. Dieses Vorgehen im Sinne des intraindividuellen Vergleichs bietet den Vorteil, daß interindividuelle Streuungen eliminiert werden. Dadurch kann auch bei einer relativ geringen Anzahl von Probanden die Aussagekraft der Untersuchung erheblich gesteigert werden.

II. RECHENSHEMA : t - TEST FÜR VERBUNDENE STICHPROBEN

Voraussetzung für den t - Test für verbundene Stichproben nach STUDENT ist das Vorliegen von zwei Reihen von Meßdaten, die von denselben Personen gewonnen wurden (43).

Am Beispiel der Blutspiegelmaxima von Ethambutol bei 13 Versuchspersonen soll nachstehend der Rechenweg des t - Tests in seinen Einzelschritten dargestellt werden.

Nullhypothese (H_0): Die Differenz der Mittelwerte beider Untersuchungsreihen ist nicht unterschiedlich

Alternativhyp. (H_A): Die Differenz der Mittelwerte ist unterschiedlich

Maximum bei herkömml. EMB	Maximum bei H^+ - resist. EMB	Differenz
x_1	x_2	$d = x_2 - x_1$
3,75 $\mu\text{g/ml}$	3,90 $\mu\text{g/ml}$	+ 0,15
1,60 "	1,90 "	+ 0,30
3,00 "	4,00 "	+ 1,00
3,10 "	2,50 "	- 0,60
3,45 "	4,20 "	+ 0,75
2,20 "	2,50 "	+ 0,30
3,90 "	3,05 "	- 0,85
1,75 "	2,30 "	+ 0,55
5,10 "	5,90 "	+ 0,80
3,30 "	3,70 "	+ 0,40
2,60 "	3,60 "	+ 1,00
4,50 "	6,00 "	+ 1,50
2,90 "	3,90 "	+ 1,00

$$\Sigma = 6,30$$

$$\begin{array}{lll}
 (1) & \Sigma d & = 6,30 \\
 (2) & \bar{d} = \frac{d}{n} & = 0,4846 \\
 (3) & d^2 & = 8,2 \\
 (4) & \left(\frac{\Sigma d}{n}\right)^2 & = 3,0531 \\
 (5) & S_{dd} = (3) - (4) & = 5,1469 \\
 (6) & S_{\bar{d}} = \frac{S_{dd}}{n(n-1)} & = 0,1816 \\
 (7) & t = \frac{\bar{d}}{S_{\bar{d}}} & = 2,6685
 \end{array}$$

Es liegen also 13 Wertepaare vor, womit sich $2n-1$ Freiheitsgrade, also $2 \times 13 - 1 = 25$ Freiheitsgrade ergeben.

Der Oben berechnete t-Wert muß mit den Signifikanzschranken der Student-Verteilung (43) verglichen werden. Ist der t-Wert bei 25 Freiheitsgraden...

... größer als 2,7874, so ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 1 % ein Unterschied der Mittelwerte vorhanden;

... größer als 2,0595, so ist bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von unter 5 % ein statistisch auffälliger Unterschied der Mittelwerte vorhanden.

Der hier errechnete t-Wert ist mit 2,6685 kleiner als die vorgegebene Signifikanzschranke. Die Maxima weisen somit zwar keinen "signifikanten", jedoch einen "statist. auffälligen" Unterschied auf.

III. ERGEBNISSE DES t - TESTS FÜR EMB - WERTE

Nach dem auf der vorherigen Seite dargestellten Schema wurden die t-Werte der einzelnen Ethambutol-Plasmakonzentrationen zu den verschiedenen Zeitpunkten der Blutentnahme berechnet. Die Werte und die hieraus resultierenden Ergebnisse sind in Tabelle 19 zusammengestellt.

Tab. 19: t - Werte und Ergebnisse bei Verabreichung zweier unterschiedlicher galenischer Zubereitungsformen von Ethambutol.

Zeit nach Medikation	t - Wert	Konsequenz für die Mittelwerte
1/2 Std	(-) 4,0728	signifikant
1 "	(-) 2,0622	statist. auffäll.
2 "	(+) 1,6213	kein Unterschied
3 "	(+) 3,8742	signifikant
4 "	(+) 4,2112	signifikant
9 "	(+) 4,4836	signifikant

(+) und (-) zeigen an, welcher Mittelwert größer ist. (+) vor dem t-Wert besagt, daß die magensaft-feste Zubereitungsform von EMB zu einem höheren mittleren Plasmaspiegel führte. (-) vor dem t-Wert sagt aus, daß die herkömmliche Zubereitungsform zu einem höheren Mittelwert führt.

Wie aus Tabelle 19 zu entnehmen ist, wird 30 Minuten nach Medikation des herkömmlichen Ethambutols ein signifikant höherer Plasmaspiegel erreicht.

Eine Stunde nach Verabreichung der beiden verschiedenen galenischen Zubereitungsformen des Medikaments ergibt die statistische Berechnung nur mehr eine statistisch auffällig höhere Plasmakonzentration zugunsten der herkömmlichen EMB-Tabletten.

Zwei Stunden nach Verabreichen der Medikamente war ein Unterschied der Mittelwerte beider Plasmaspiegelverläufe statistisch nicht nachweisbar.

Zu den übrigen Zeitpunkten der Blutentnahme, also nach 3, 4 und 9 Stunden ergab die statistische Berechnung jeweils signifikant höhere Plasmaspiegel bei Verabreichung der magensaftfesten Ethambutol-tabletten.

Tab. 20: Ergebnisse der t-Tests an weiteren Parametern der EMB - Tagesverlaufskurven

Parameter	t - Wert	Resultat
Maximalkonzentrat.	(+) 2,6679	stat.auffällig
Zeit d. Maxima	(+) 1,0000	kein Unterschied
Invasions-HWZ	(+) 1,2578	kein Unterschied
Eliminations-HWZ	(+) 1,7473	kein Unterschied
Zeit der MHK	(+) 3,3469	signifikant
Fläche u. d. Kurve	(+) 3,2274	signifikant

Auch die übrigen, in der Auswertung errechneten Parameter der EMB-Tagesverlaufskurven wurden mittels des t-Tests für verbundene Stichproben statistisch ausgewertet. Die hierbei ermittelten Ergebnisse werden in Tabelle 20 wiedergegeben.

Es zeigt sich, daß sowohl die Invasions- als auch die Eliminationsgeschwindigkeit durch die unterschiedliche Galenik der zugeführten Präparate von Ethambutol nicht nachweislich beeinflußt wird. Dasselbe Ergebnis erbrachte der t-Test für die Zeiten, die nach Verabreichung der Präparate bis zum Erreichen der Maximalspiegelwerte benötigt wurden.

Für die Höhe der Maxima ergab der t-Test einen statistisch auffällig höheren Plasmaspiegel nach Gabe der magensaftfesten Darreichungsform von Ethambutol. Im Durchschnitt lag das Maximum nach Verabreichung dieses Präparates um $0,49 \mu\text{g/ml}$ über dem vergleichbaren Wert bei herkömmlicher Medikation.

Für die beiden, aus therapeutischer Sicht wichtigsten Kurvenparameter – der Fläche unter der Tagesverlaufskurve als Maß für die gesamte resorbierte Substratmenge und der Zeitspanne des Vorliegens einer minimalen, das Bakterienwachstum hemmenden Plasmakonzentration (MHK) – ergab die statistische Berechnung signifikant höhere Werte nach Einnahme der magensaftfesten EMB-Kapseln gegenüber derselben Dosis herkömmlichen Ethambutols.

IV. ERGEBNISSE DES t.-TESTS FÜR DIE RMP - WERTE

Alle gemessenen bzw. errechneten Größen der Rifampicin - Plasmatageskurven, die nach Verabreichung von gleichen Dosen RMP unter gleichzeitiger Gabe unterschiedlich zubereiteten Ethambutols ermittelt wurden, wurden mittels des t - Tests für verbundene Stichproben statistisch ausgewertet.

Da die Rifampicin-Plasmaspiegeluntersuchungen nur an 10 der 13 Probanden durchgeführt wurden, ergeben sich für die Berechnung der Signifikanzschranken gemäß der Formel $2n - 1$ (s. S. 51), $2 \times 10 - 1$ also 19 Freiheitsgrade.

Entsprechend der Student -Verteilung (43) ergeben sich somit folgende Signifikanzschranken:

Ist der errechnete t - Wert größer als...

2,861, so ist die Differenz der Mittelwerte "signifikant", die Irrtumswahrscheinlichkeit liegt bei 1%.

2,093, so ist die Differenz der Mittelwerte "statistisch auffällig", die Irrtumswahrscheinlichkeit liegt bei 5%.

In Tabelle 21 sind die t - Werte aller wichtigen pharmakologischen Parameter der Rifampicin-Plasma-verlaufskurven zusammengefaßt.

Für keinen der ermittelten Kurvenparameter konnte die statistische Berechnung signifikante Unterschiede zwischen der Medikation von Rifampicin plus magensaftfestem EMB gegenüber der herkömml.

Tab. 21: Zusammenstellung der Ergebnisse des t-Tests an verschiedenen Parametern der Rifampicin-Tagesprofilkurven.

Parameter	t - Wert	Ergebnis
1/2 Std. Wert	1,9448	kein Unterschied
1 " "	2,6473	stat. auffällig
2 " "	0,9001	kein Unterschied
3 " "	0,1559	kein Unterschied
4 " "	0,4656	kein Unterschied
9 " "	0,0000	kein Unterschied
Maximum	0,7802	kein Unterschied
Zeit der Maxima	0,5571	kein Unterschied
Fläche u. Kurve	0,2146	kein Unterschied
Invasionskonst.	0,7570	kein Unterschied
Eliminationsk.	0,3697	kein Unterschied

Zweierkombination dieser beiden Tuberkuloseheilmittel ermittelt werden. Lediglich für die Plasmakonzentration, die 1 Stunde nach Medikation ermittelt wurde, ergab sich ein statistisch auffälliger Unterschied der Mittelwerte zugunsten der neuen Kombination der Präparate gegenüber der herkömmlich angewandten Kombination.

F. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

I. PHARMAKOKINETISCHES MODELL

Um die Vorgänge der enteralen Resorption, der Verteilung im Körper und der Elimination von Pharmaka besser verstehen zu können, bedient man sich eines Mehrkompartimentmodells (13).

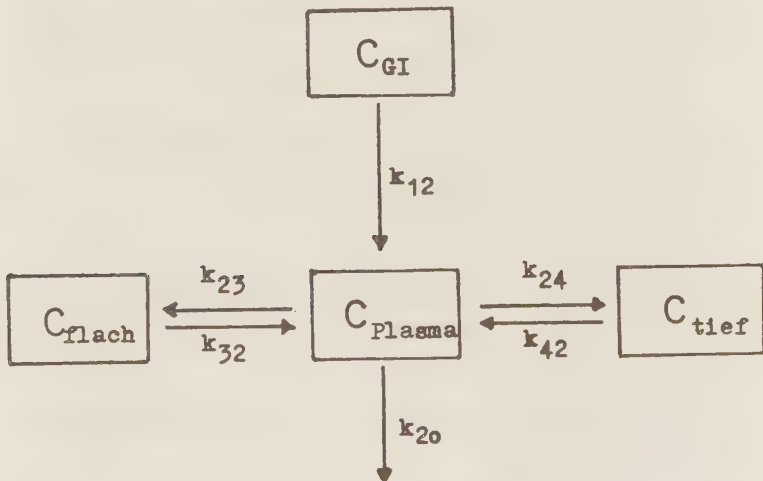


Abb. 9: Mehrkompartimentmodell

Wie Abbildung 9 verdeutlicht, wird das enteral verabreichte Pharmakon zunächst aus dem Gastro-Intestinaltrakt (Kompartiment C_{GI}) in das Kompartiment Plasma (C_{Pl}) aufgenommen. Die Geschwindigkeit, mit

der dieser Vorgang abläuft, wird mit der Invasionskonstanten k_{12} beschrieben.

Von diesem Kompartiment ausgehend, kann das resorbierte Pharmakon drei Wege beschreiben.

1. Übertritt des Substats in ein flaches Kompartiment (C_{flach}) mit der Geschwindigkeitskonstanten k_{23} . Dieses Kompartiment ist durch eine schnelle Austauschkinetik gekennzeichnet, d. h. sowohl k_{23} der Hinreaktion als auch die Konstante k_{32} der Rückdiffusion des Pharmakons aus dem flachen Kompartiment weisen hohe Werte auf.
2. Gleichzeitig gelangt das Pharmakon in ein tiefes Kompartiment (C_{tief}), das durch eine langsame Austauschkinetik gekennzeichnet ist. Entsprechend sind die Geschwindigkeiten der Hin- und Rückreaktion (k_{24} und k_{42}) dieses Kompartiments gering im Vergleich zu denen des flachen Kompartiments sowie zur Resorptions- und Eliminationsgeschwindigkeit.
3. Das Pharmakon wird aus dem Plasma nach einem Prozeß erster Ordnung eliminiert. Dieser Vorgang ist irreversibel und wird durch die Eliminationskonstante k_{20} beschrieben.

II. ANWENDUNG DIESES MODELLS AUF DEN ETHAMBUTOL-METABOLISMUS

Der Verlauf der EMB-Tagesprofilkurven läßt vermuten, daß die Kinetik von Ethambutol im Organismus nach obigen Modell verläuft.

Das flache Kompartiment wird durch die Organe und das Gewebe repräsentiert, in welches Ethambutol gut und schnell einzudringen vermag (3, 45).

Da definitionsgemäß die Geschwindigkeit von Hin- und Rückverteilung dieses Kompartiments sehr groß ist, kann es mit dem Kompartiment "Plasma" zu einem Kompartiment des "Verteilungsvolumens" zusammengefaßt werden (22, 46).

Das tiefe Kompartiment des Modells mit der Eigenschaft, einmal aufgenommenes Substrat nur mehr verzögert an das Plasma abzugeben, bildet für Ethambutol die Erythrozyten. Untersuchungen von PEETS et al. (36) ergaben, daß Ethambutol in Erythrozyten eindringt und nur langsam wieder an das Plasma abgegeben wird. So fand PEETS 24 Stunden nach Verabreichung von Ethambutol der Dosierung von 5 mg/kg Körpergewicht in den Erythrozyten noch Konzentrationen von 5 µg/ml, während im Plasma nur mehr Spuren von EMB nachweisbar waren.

Diese Erkenntnis vermag den in zwei verschiedenen Geschwindigkeitsstufen verlaufenden Ausscheidungs- teil der EMB-Tagesverlaufskurven zu erklären, der bei der vorliegenden Untersuchung festgestellt wurde.

Die Pharmakokinetik von Ethambutol scheint in folgenden Teilschritten abzulaufen.

1. Schnelle Resorption aus dem Magen-Darmtrakt führt zu einem schnellen Anstieg des EMB-Plasmaspiegels einschließlich des Gewebes und der Organe (= Kompartiment des Verteilungsvolumens)
2. Mit dem Anstieg der Plasmakonzentration setzt auch die Ausscheidung der Pharmakons über die Niere ein. Diese erfolgt relativ schnell mit einer durchschnittlichen Halbwertszeit von ca. 1,6 Stunden. Dies entspricht dem steilen Abfall der Tagesverlaufskurve bzw. der rechnerisch ermittelten schnellen Elimination (s. Tab. 9).

3. Mit steigendem Plasmaspiegel wird das resorbierte Ethambutol auch in das tiefe Kompartiment, in diesem Falle die Erythrozyten übergeführt. Dieses Kompartiment mit seiner langsamen Austauschkinetik führt zu einer Art Depotwirkung. Fällt durch renale Elimination der EMB-Plasmaspiegel auf eine Konzentration ab, die unter der der Erythrozyten liegt, so wird die weitere Ausscheidung von Ethambutol aus dem Organismus nicht mehr durch die renale Eliminationsgeschwindigkeit k_{20} bestimmt, sondern durch die Geschwindigkeit der Rückdiffusion von Ethambutol aus den Erythrozyten in das Plasma gemäß der Konstanten k_{42} .

Dieses pharmakokinetische Verhalten von Ethambutol im menschlichen Organismus erklärt die, für rein renale Ausscheidungsvorgänge unüblichen Kurvenverläufe, welche bei der Untersuchung gefunden wurden. Der schnelle Plasmaspiegelabfall wird also hervorgerufen durch das gleichzeitige Zusammenwirken der Konstanten k_{20} , k_{23} u. k_{24} , während die ermittelten Werte der langsamen Ausscheidung (s. S. 31) bedingt sind durch die relativ langsame Rückverteilung von EMB aus den Erythrozyten in das Plasma nach k_{42} .

Die Resorptionsvorgänge aus dem Magen-Darm-Trakt werden sowohl bezüglich der Quantität wie auch der Geschwindigkeit von einer Vielzahl äußerer Faktoren beeinflusst, wie z. B. der Passagegeschwindigkeit im Darm, der Bindung des Pharmakon an den Darminhalt oder die Dispersion des Präparates selbst (46).

Die Wirkung der beiden erstgenannten Faktoren sollte dadurch standardisiert werden, daß den Probanden die unterschiedlichen Ethambutolpräparate jeweils nur mit einer geringen Menge Wasser auf nüchternen Magen verabreicht wurde.

Das im Untersuchungsverlauf ermittelte, verzögerte

Einsetzen der Resorption nach Verabreichung der magensaftfesten EMB-Kapseln gegenüber der herkömmlichen Darreichungsform von Ethambutol dürfte in der unterschiedlichen galenischen Zubereitung der beiden Präparate zu suchen sein.

Während nämlich die herkömmliche EMB-Tablette bereits im Magen zerfällt und somit bereits hier für die Resorption zur Verfügung steht, wird das wirksame Substrat der magensaftfesten EMB-Tablette erst nach erfolgter Magenpassage aus seiner Umhüllung in den Darm freigesetzt und resorbiert. Dies ist der Grund für das verzögerte Ansteigen des Ethambutol-Plasmaspiegels nach Einnahme der magensaftfesten Darreichungsform von EMB, was auch für die beiden ersten Blutentnahmen der Tagesverlaufskurven statistisch gesichert werden konnte (siehe S. 52).

Trotz verzögert einsetzender Resorption nach Verabreichung der magensaftfesten Zubereitungsform von Ethambutol scheint diese jedoch zu einer schnelleren und vollständigeren Aufnahme des Pharmakons in das Plasma zu führen.

Die vollständigere Aufnahme konnte sowohl durch die Fläche unter der Tagesverlaufskurve als auch durch die Zeit des Vorliegens der minimalen Hemmkonzentration im Plasma statistisch nachgewiesen werden (siehe S. 53).

Der Grund hierfür ist im unterschiedlichen Dissoziationsverhalten der beiden Zubereitungsformen von Ethambutol zu suchen.

Das in beiden Untersuchungsreihen verwendete Myambutol enthält als Reinsubstanz Ethambutol-Hydrochlorid. Dieses dissoziiert in wässriger Lösung und liegt bei neutralem pH-Wert der Lösung zu 26,3 % als Salz und 73,7 % als freies, ungeladenes Ethambutol vor.

zu Ungunsten der ungeladenen Base verschoben. Der geringe Gehalt an freier, ungeladener Base in der Lösung bedingt eine langsamere und unvollständigere Resorption in das Plasma.

Günstigere Verhältnisse findet man dagegen bei Verabreichung der magensaftfesten Ethambutoltabletten vor. In diesem Fall wird das Substrat erst nach der Magenpassage aus der schützenden Umhüllung in das Darmlumen freigegeben. Der ungünstige Einfluß der H^+ -Ionen des Mageninhalts auf die Gleichgewichtseinstellung obiger Dissoziationsreaktion entfällt. Die neutralen bzw. basischen Sekrete des Dünndarms bewirken sogar eine Verschiebung des Reaktionsgleichgewichts zugunsten der freien Base. Diese Darreichungsform des Ethambutol führt somit zu einem relativ hohen Gehalt der freien Base im Darm, wodurch man eine vollständigere u. schnellere Resorption erzielt. Diese theoretischen Überlegungen konnten durch die Plasmaspiegeluntersuchungen nur teilweise nachgewiesen werden. Während eine vollständigere Resorption nach Gabe der magensaftfesten Ethambutoltabletten sowohl anhand der Fläche unter der Tagesverlaufskurve (signifikant größer) als auch anhand der Spiegelmaxima (stat. auffällig größer) statistisch nachgewiesen werden konnte (siehe auch S. 53), ließ sich die höhere Resorptionsgeschwindigkeit nach Gabe dieser Zubereitungsform statistisch nicht nachweisen. Der Grund hierfür dürfte in der Berechnungsmethode der Invasionskonstanten zu suchen sein. Diese geht von der Annahme aus, die Resorption setze in beiden Fällen zum Zeitpunkt T_0 der Medikamenteneinnahme ein. Tatsächlich kann eine Aufnahme jedoch erst erfolgen, wenn das Pharmakon den Ort der Resorption erreicht hat. Je nach Zeitdauer des Transports des Pharmakons zu diesem Ort kann die Resorption erst zu einem Zeitpunkt t_0 einsetzen (vergleiche Abb. 7) Je größer dieser Zeitabstand auf der Abszisse ist, desto größer ist die Abweichung des tatsächlichen

Invasionsverlauf von der errechneten und rekonstruierten Invasionsgeraden. Da nach Gabe der magensaftfesten Ethambutoltablette naturgemäß die Resorption des Substrats später einsetzt als nach Gabe des herkömmlichen, magensaftlöslichen Ethambutols, ist in diesem Falle der Berechnungsfehler besonders groß. In Abb. 7 (S. 33) ist der korrigierte Anfangsteil der Invasionskurve gestrichelt dargestellt.

Für eine schnellere Resorption des magensaftfest dargebotenen Ethambutols, welche ja statistisch nicht gesichert werden konnte, spricht auch die Tatsache, daß trotz verzögertem Einsetzen der Resorption nach Einnahme dieser Darreichungsform dennoch bereits nach 2 Stunden ein im Mittel höherer Blutspiegel gemessen werden konnte und auch die Maxima der Plasmaverläufe über denen des Basiskurven lagen.

An dieser Stelle sollte nochmals darauf hingewiesen werden, daß die von KÜBLER (29) beschriebene Methode zur Rekonstruktion der Invasionsgeraden streng genommen nur für Substanzen anzuwenden ist, die eine einheitliche Ausscheidung gemäß eines Prozesses erster Ordnung aufweisen (s. S. 34). Da dies für Ethambutol nicht zutrifft, kann in diesem Fall die Berechnung zu Fehlinterpretationen führen.

Die in vorliegender Untersuchung gewonnenen Erkenntnisse bezüglich der Wirkung von H^+ -Ionen auf die Resorption von oral verabreichtem Ethambutol stehen in Widerspruch zu den in einigen Lehrbüchern (z.B. (3) u. (45)) gefundenen Angaben, wonach Ethambutol besonders gut nach Einnahme auf nüchternen Magen resorbiert wird. Vielmehr werden die Untersuchungen von PLACE und THOMAS (39) bestätigt, die ergaben, daß Nichtfastende einen höheren Ethambutol-Serumspiegel erreichen.

III. ANWENDUNG DES KOMPARTIMENTMODELLS AUF DEN RIFAMPICIN-METABOLISMUS

Das auf Seite 57 beschriebene Kompartimentmodell läßt sich auch auf die Pharmakokinetik des Rifampicin im menschlichen Organismus anwenden.

Im Gegensatz zu Ethambutol zeigt der Verlauf der RMP-Plasmaspiegelkurven keinen Hinweis auf das Vorhandensein eines tiefen Kompartiments für Rifampicin. Die Elimination aus dem Plasma erfolgt im Sinne einer Funktion erster Ordnung, was deutlich wird bei halblogarithmischer Darstellung der Tagesverlaufskurven.

Das flache Kompartiment bilden Gewebe und Organe, in welche Rifampicin gut und schnell zu diffundieren vermag (3, 30). Die Ursache hierfür fanden CLARK und WALLACE (8) darin, daß Rifampicin bei physiologischem pH-Wert nur zu 25% ionisiert vorliegt. Dieses flache Kompartiment kann aufgrund seiner schnellen Austauschkinetik mit dem Kompartiment Plasma (C_{p1}) zu einem einheitlichen Kompartiment des "Verteilungsvolumen" zusammengefaßt werden (22, 46).

Die nach einem Prozess erster Ordnung verlaufende Ausscheidung des Rifampicin aus dem Plasma ermöglichte die exakte Berechnung und Rekonstruktion der Invasionsgeraden nach der von KÜBLER (29) beschriebenen Methode. Die Anwendung des t-Tests auf die errechneten Werte ergab keinen statistisch nachweisbaren Unterschied zwischen den beiden unterschiedlichen Kombinationen von Rifampicin und Ethambutol. Auch die statistische Bearbeitung der übrigen ermittelten Kurvenparameter der Rifampicintagesverlaufskurven erbrachte keinen Unterschied zwischen den beiden verabreichten EMB-RMP-Kombinationen. Dies deutet darauf

hin, daß zwischen gleichzeitig verabreichten Rifampicin und Ethambutol keine Interaktionen stattfinden. Resorption, Verteilung und Ausscheidung von oral verabreichtem Rifampicin wird durch gleichzeitige orale Verabreichung galenisch unterschiedlich zubereiteter Ethambutolpräparate nicht beeinflusst.

IV. THERAPEUTISCHE KONSEQUENZEN

Die heute vielfach praktizierte Methode, die Tuberkuloseheilmittel morgens vor dem Frühstück auf nüchternen Magen an die Patienten zu verabreichen, und gegebenenfalls auftretende Gastro-Intestinalbeschwerden durch zusätzliche Gabe von Antacida zu couplieren, stellt eine uneffektive Art der medikamentösen Tuberkulosetherapie dar.

1. Das saure Milieu des nüchternen Magens hat eine unvollständige Resorption des oral verabreichten Ethambutols zur Folge (s. S. 62). Durch postprandiale Verabreichung könnte die Bioverfügbarkeit des Pharmakons erheblich verbessert werden.
2. Rifampicin wird nach oraler Gabe auf nüchternen Magen zwar gut resorbiert (3, 17), hier führt jedoch die zusätzliche Gabe von Antacida zu einer Beeinträchtigung der Resorption.
3. Die Verabreichung von Rifampicin und Ethambutol auf nüchternen Magen kann zu Beschwerden seitens des Magen-Darm-Trakts führen. Diese wurden in der Literatur vielfach beschrieben (1, 9, 11, 27, 34, 44 u. a.).

Die hier aufgeführten Wirkungen ließen sich durch fraktionierte Einnahme der beiden Tuberkuloseheilmittel (Rifampicin - präprandial, Ethambutol - postprandial) ausschließen bzw. lindern.

Diese differenzierte Art der Medikamentenverabreichung stellt jedoch sowohl an die Patienten als auch an das pflegerische Personal erhöhte Anforderungen. Vom Patienten wird eine gewisse Bereitschaft zur Mitarbeit gefordert, die leider häufig zu wünschen übrig läßt, während das pflegerische Personal sowohl hinsichtlich des organisatorischen Aufwandes, als auch durch die vermehrten Kontrollen der Einnahmевorschriften eine erhebliche Mehrbelastung erfährt.

Eine Lösung dieses Problems bietet der Einsatz der in dieser Untersuchung erstmals angewandten Ethambutoltabletten mit magensaftfester Umhüllung. Diese Darreichungsform von Ethambutol kann zusammen mit Rifampicin auf nüchternen Magen verabreicht werden und bietet folgende Vorzüge:

1. Der ungünstige Einfluß der H^+ - Ionen des nüchternen Magens auf die Dissoziation von EMB entfällt; es erfolgt eine schnelle und vollständige Resorption aus dem Darm mit hoher Bioverfügbarkeit des Pharmakons.
2. Die häufig beobachteten Unverträglichkeitsercheinungen seitens der Magenschleimhaut nach Gabe von Ethambutol werden vermieden; Zusatzmedikation mit Antacida ist nicht mehr erforderlich.
3. Rifampicin wird weiterhin auf nüchternen Magen verabreicht, und somit schnell und vollständig resorbiert.
4. Die Medikation ist für Patienten und Pflegepersonal einfach zu handhaben.

G. ZUSAMMENFASSUNG

1. Zweck der Untersuchung war, das pharmakokinetische Verhalten zweier verschiedenen oraler Darreichungsformen von Ethambutol miteinander zu vergleichen und deren Einfluß auf gleichzeitig verabreichtes Rifampicin zu erfassen.
2. Als Kriterien der Pharmakokinetik wurden Resorptionsgeschwindigkeit, Maximalplasmakonzentration, Zeitpunkt des Maximums, Ausscheidungsgeschwindigkeit, die ins Plasma aufgenommene Gesamtdosis des Pharmakons und die Zeit des Vorliegens des minimalen, das Bakterienwachstum hemmenden Plasmaspiegels beurteilt.
3. An 13 Patienten wurde auf nüchternen Magen Ethambutol in herkömmlicher galenischer Zubereitungsform verabreicht. Nach einigen Tagen erhielten dieselben Patienten unter gleichen Voraussetzungen dieselbe Dosis Ethambutol, wobei diesmal die Tabletten mit einer magensaftfesten Umhüllung versehen waren.
4. An 10 der 13 Patienten wurde gleichzeitig mit Ethambutol auch Rifampicin verabreicht. Diese Medikation erfolgte in beiden Untersuchungsgängen in unveränderter Form und Dosierung.
5. Durch mehrere, über die ersten 9 Stunden nach Medikamenteneinnahme verteilte Blutentnahmen wurden die Plasmakonzentrationen der Pharmaka bestimmt und aus diesen Werten die Tagesverlaufskurven der einzelnen Patienten ermittelt.

6. Die Bestimmung der Plasmaspiegel von Ethambutol und Rifampicin erfolgte mikrobiologisch mittels eines Agardiffusionstests. Bei der Ethambutolbestimmung wurde nach der von BENKERT (5) modifizierten Methode von THOMAS u. PELCAK (42) vorgegangen. Die Bestimmung der Rifampicinspiegel erfolgte nach der von PETERSEN (37) erarbeiteten Methode.
7. Die Untersuchung ergab, daß nach Verabreichung des magensaftfest zubereiteten Ethambutols die Resorption zwar verzögert einsetzt, im weiteren Verlauf jedoch eine vollständigere Aufnahme des Pharmakons erreicht wird. Die Bioverfügbarkeit dieser galenischen Zubereitungsform des Ethambutol übertrifft eindeutig die der herkömmlichen EMB-Tabletten.
8. Eine gegenseitige Beeinflussung der beiden Tuberkuloseheilmittel bezüglich Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung konnte nicht beobachtet werden. Bezüglich der Pharmakokinetik finden demnach zwischen gleichzeitig oral verabreichtem Ethambutol und Rifampicin keine Interaktionen statt.

Anhang, Tab. I : Zusammensetzung der Nährböden

a) Modifizierter Sauton Nährboden (42)

Eisen-Ammonium Zitrat	0,05 g
Dikaliumhydrogenphosphat	0,50 g
Magnesiumsulfat	0,05 g
Zitronensäure	2,00 g
Asparagin	4,00 g
Bacto - Agar (Difco)	20,00 g
Glycerin	40,00 ml
Tween 80	2,00 ml
Aqua dest. ad	1000,00 ml

Der pH-Wert wird mit 10 n NaOH auf $7,0 \pm 0,2$ eingestellt, anschließend wird der Nährboden im Autoklaven 25 Min. auf 121°C erhitzt.

b) Difco Antibiotic medium 1

(Bacto-Penassay Seed Agar Dehydrated)

Ansatz : 30 g/l H_2O

Bacto - Beef Extract	1,5 g/l
Bacto - Yeast Extract	3,0 "
Bacto - Casitone	4,0 "
Bacto - Peptone	6,0 "
Bacto - Dextrose	1,0 "
Bacto - Agar	14,5 "
pH von 6,6 bei 25°C	

Der Agar wird vor Gebrauch 20 Min. bei 121°C autoklaviert.

c) Difco Antibiotik medium 3
(Bacto-Penassay Broth)

Ansatz: 17,5 g/l

Bacto - Beef Extract	1,50 g/l
Bacto - Yeast Extract	1,50 g/l
Bacto - Peptone	5,00 g/l
Bacto - Dextrose	1,00 g/l
NaCl	3,50 g/l
K_2HPO_4	3,68 g/l
KH_2PO_4	1,32 g/l
pH von 7,0 bei 25°C	

Der Agar wird vor Gebrauch 20 Min. bei 121°C autoklaviert. Zur besseren Durchmischung der später zugesetzten Bakterien werden 40 Glas-kugeln ($\varnothing$ 5 mm) zugegeben.

Anhang, Tab.II: Zusammensetzung des Phosphatpuffers

Lösung A: 4,539 g KH_2PO_4 ad 500 ml sterilem H_2O

Lösung B: 5,938 g Na_2HPO_4 ad 500ml sterilem H_2O

Herstellung: Lösung A: 19,2 ml

Lösung B: 80,8 ml

Der Puffer hat einen pH-Wert von 8,5 und ist bei + 4°C haltbar (5).

Anhang, Tab. III: Zusammenstellung aller im Versuchsver-
lauf ermittelter Hemmhofdurchmesser der
verschiedenen EMB - Standardlösungen

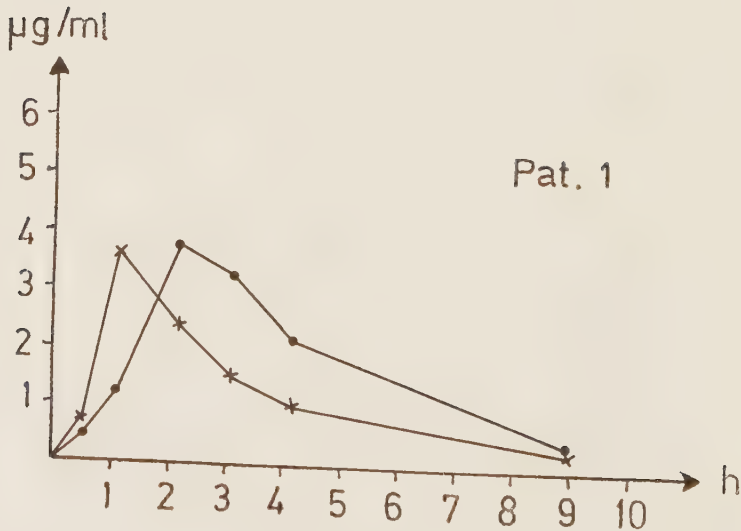
	Lös. 1	Lös. 2	Lös. 3	Lös. 4	Lös. 5	Lös. 6
	16 µg/ml	8 µg/ml	4 µg/ml	2 µg/ml	1 µg/ml	0,5µg/ml
	47,5 mm	40,5 mm	32,0 mm	23,0 mm	16,0 mm	0,0 mm
	48,0 "	39,0 "	32,0 "	24,0 "	16,5 "	0,0 "
	47,0 "	40,0 "	31,0 "	23,5 "	16,0 "	0,0 "
	46,5 "	39,0 "	32,0 "	24,0 "	17,5 "	0,0 "
	48,0 "	39,5 "	33,0 "	24,0 "	18,0 "	0,0 "
	49,0 "	40,0 "	34,0 "	23,5 "	17,0 "	-
	48,0 "	40,0 "	32,0 "	24,5 "	16,0 "	-
	47,5 "	40,0 "	33,0 "	23,5 "	18,0 "	-
	-	38,5 "	32,0 "	23,5 "	16,0 "	-
	-	39,0 "	32,0 "	25,5 "	18,0 "	-
	-	38,5 "	31,0 "	23,0 "	15,5 "	-
	-	39,0 "	32,0 "	25,5 "	17,0 "	-
	47,5 "	38,0 "	32,0 "	25,0 "	18,0 "	0,0 "
	47,5 "	38,5 "	31,5 "	25,0 "	17,5 "	0,0 "
	-	38,0 "	31,5 "	24,0 "	15,5 "	0,0 "
	47,0 "	38,5 "	30,5 "	24,0 "	16,5 "	0,0 "
	47,5 "	38,5 "	32,5 "	23,5 "	16,0 "	0,0 "
	-	38,5 "	32,0 "	24,0 "	16,0 "	-
	47,0 "	39,0 "	32,0 "	24,0 "	16,5 "	-
	-	40,5 "	33,5 "	26,0 "	18,0 "	-
	-	39,5 "	33,0 "	25,0 "	17,0 "	-
	-	38,0 "	34,0 "	24,5 "	17,0 "	0,0 "
	47,0 "	39,0 "	33,0 "	24,5 "	16,0 "	0,0 "
ml	47,50"	39,08"	32,24"	24,22"	16,76"	0,0 "
s	0,67	0,78	0,9	0,81	0,86	0,0

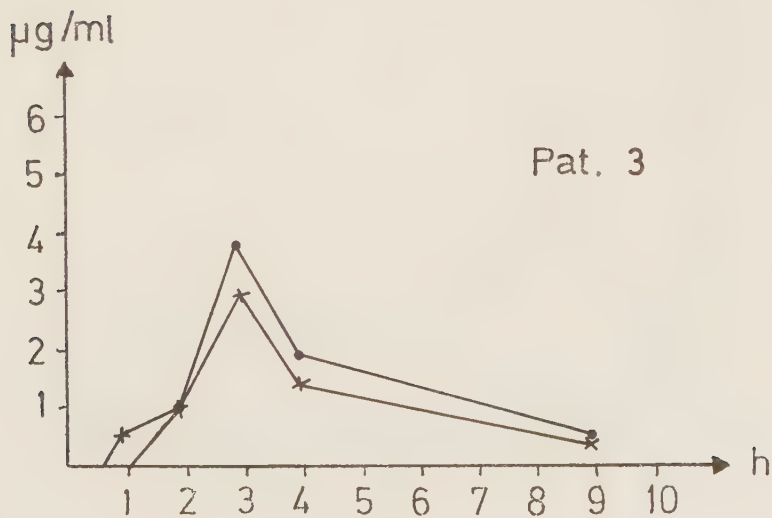
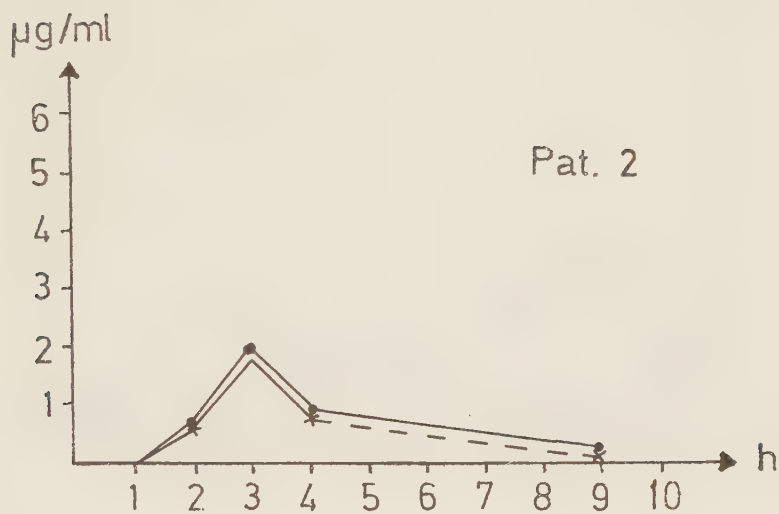
Anhang, Tab. IV: Zusammenstellung aller im Versuchsverlauf ermittelten Hemmhofdurchmesser (in mm) der Kontrollseren von unterschiedlichem RMP - Gehalt.

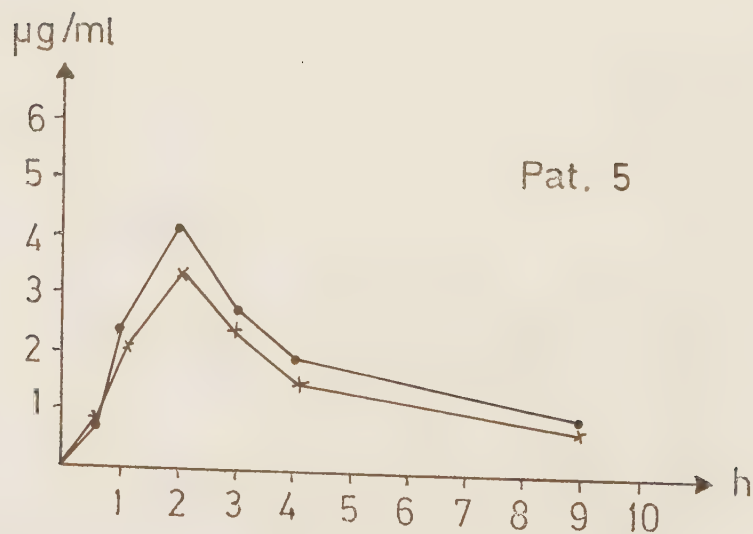
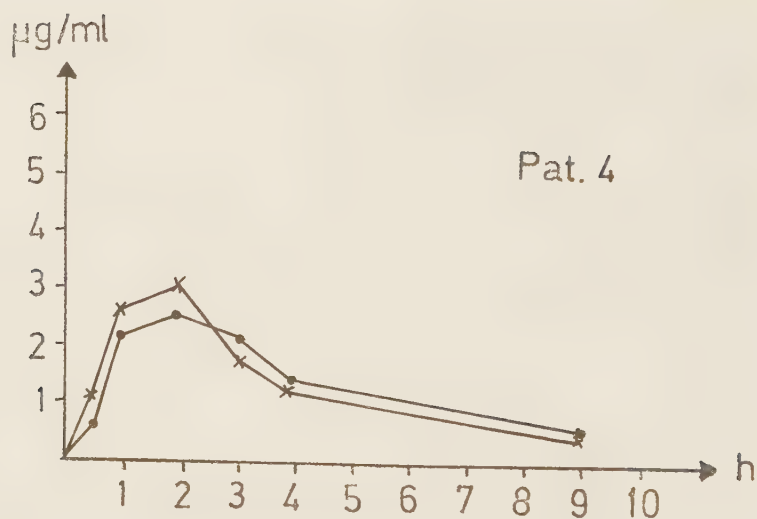
Wert	K 3	K 4	K 5	K 6	K 7	K 8	K 9
Gehalt ($\mu\text{g/ml}$)	10,0	5,0	2,5	1,25	0,625	0,312	0,156
	42,0	38,0	34,5	31,0	28,0	24,0	20,0
	42,5	39,5	35,5	31,0	27,0	23,5	19,0
	41,5	39,0	35,0	30,5	28,0	23,5	19,0
	41,5	39,0	35,0	30,5	28,0	23,5	19,0
	-	38,0	34,5	31,0	27,5	23,5	19,5
	41,5	39,0	35,5	-	27,0	23,0	19,0
	-	-	-	33,0	-	22,0	19,0
	44,0	40,0	38,0	32,5	28,0	-	19,5
	42,0	40,0	36,0	33,0	28,0	24,0	19,5
	44,5	40,0	36,5	32,0	28,0	23,0	19,5
	44,0	39,5	34,0	31,0	27,0	-	-
	42,0	40,0	37,0	33,0	28,5	22,0	18,5
	43,0	38,5	37,0	33,0	28,0	21,5	18,5
	-	40,0	-	-	28,5	22,5	-
	-	39,0	35,0	31,5	28,0	24,0	20,5
	42,5	38,0	35,5	31,5	-	-	-
	41,5	38,5	34,5	32,0	27,0	23,5	20,0
$\bar{m}$	42,6	39,1	35,6	31,8	27,8	23,1	19,3
s	0,8	0,7	0,9	0,9	0,6	0,8	0,5

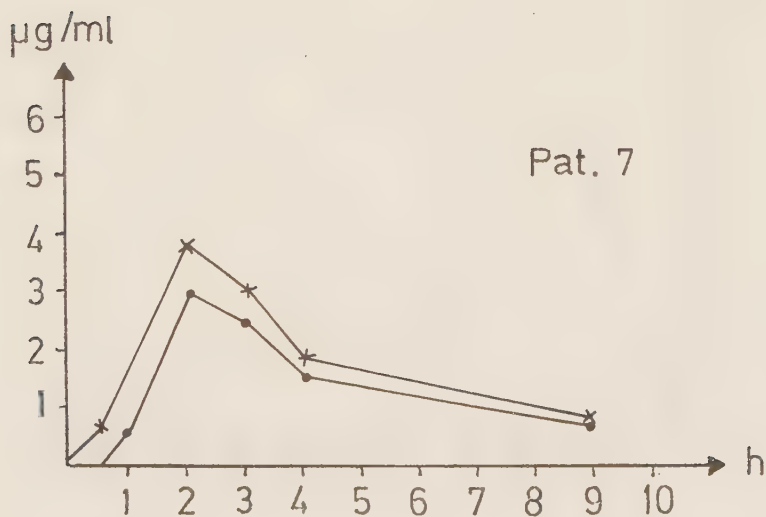
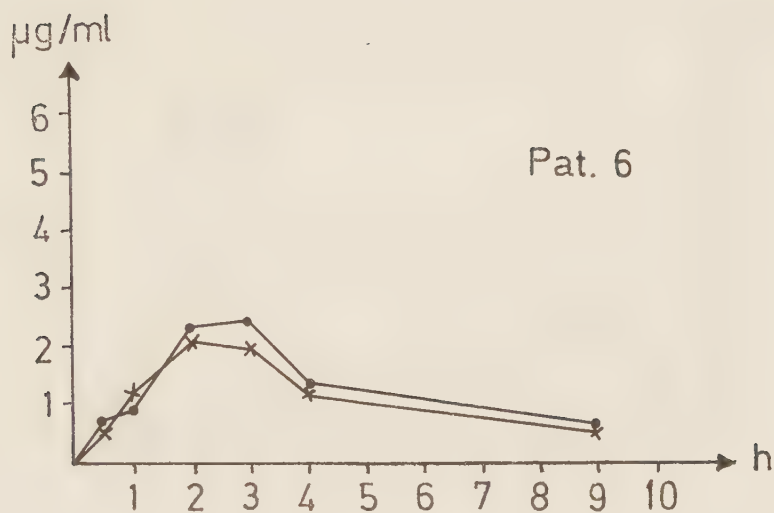
Anhang, Abb. 1 - 13: EMB - Tagesprofilkurven von 13 Patienten nach einmaliger Einnahme von Ethambutol...

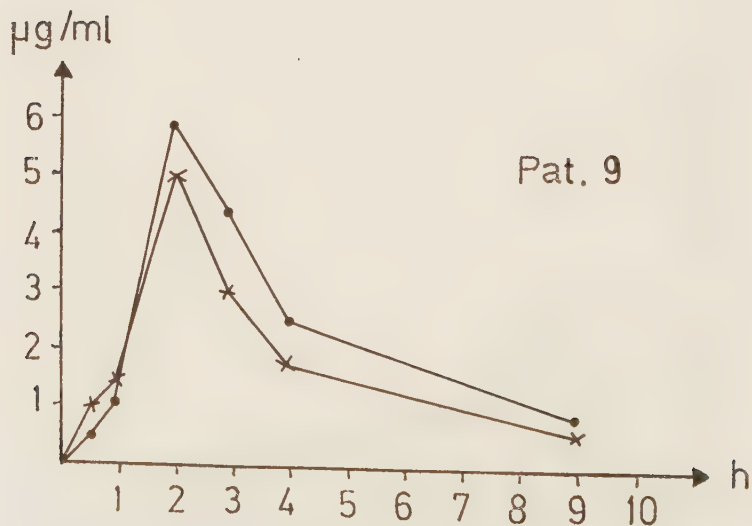
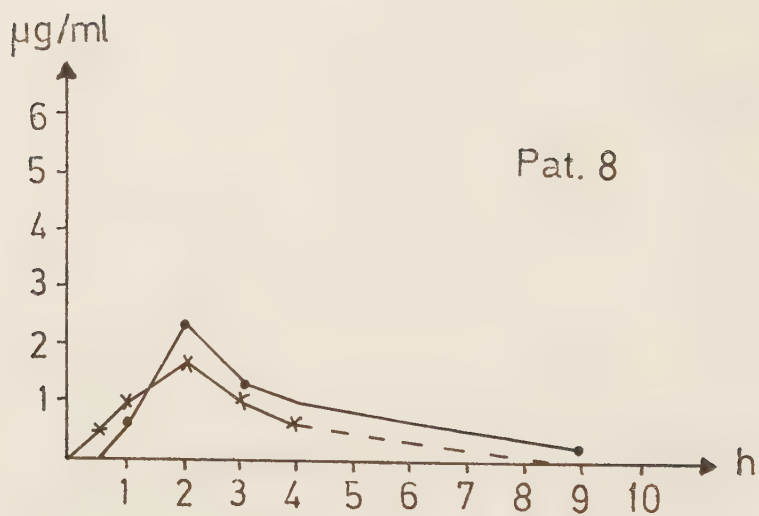
— x — x — in handelsüblicher Darreichungsform
— • — • — in magensaftfester Umhüllung

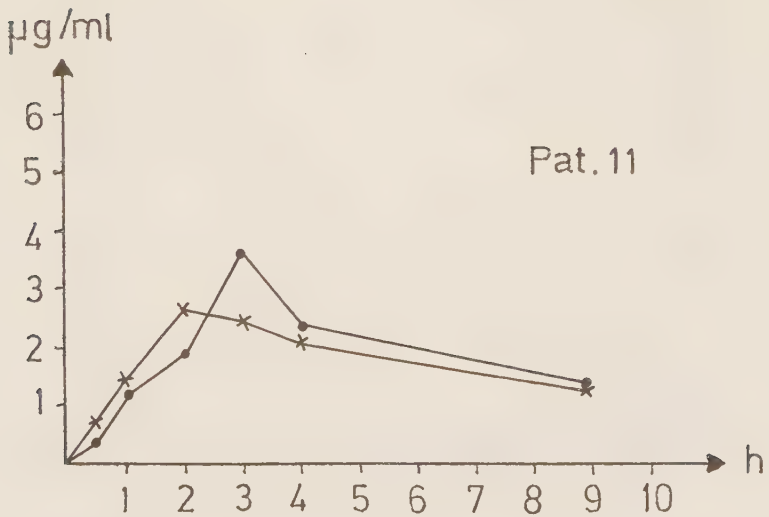
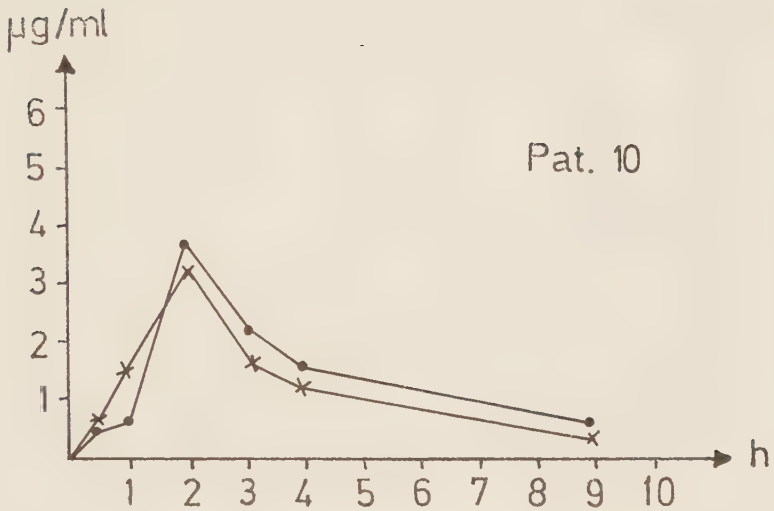


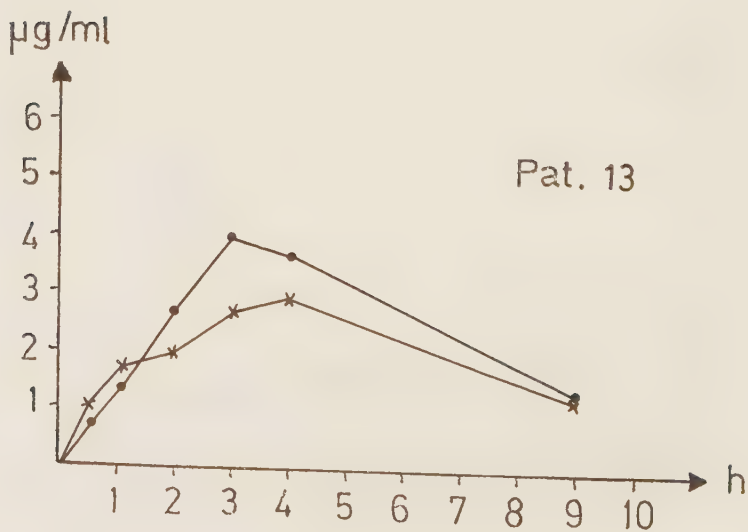
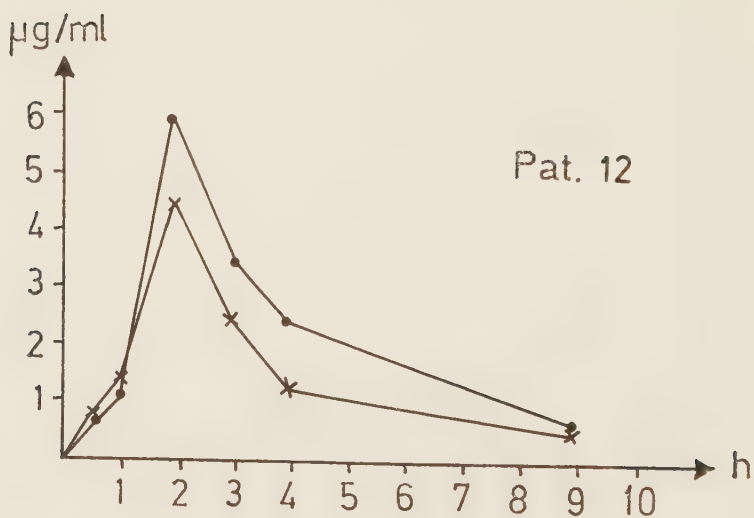






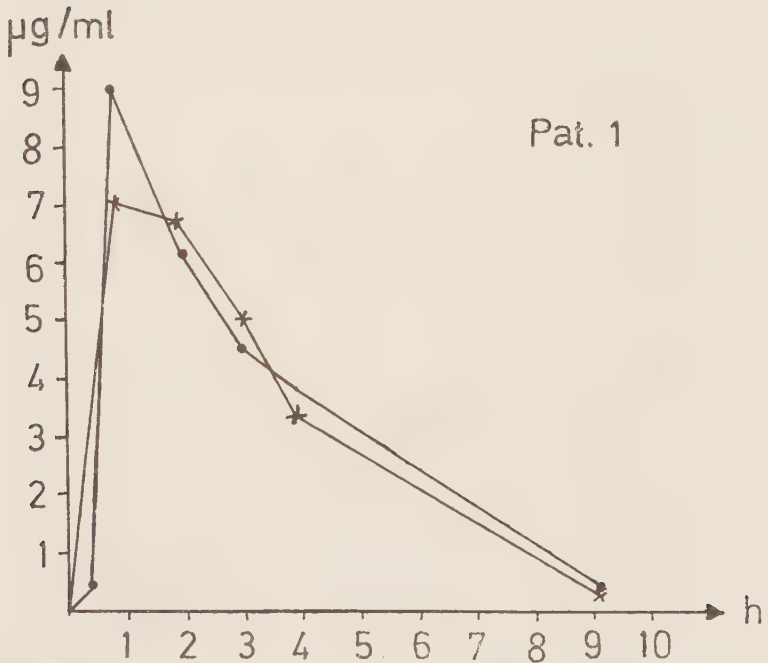


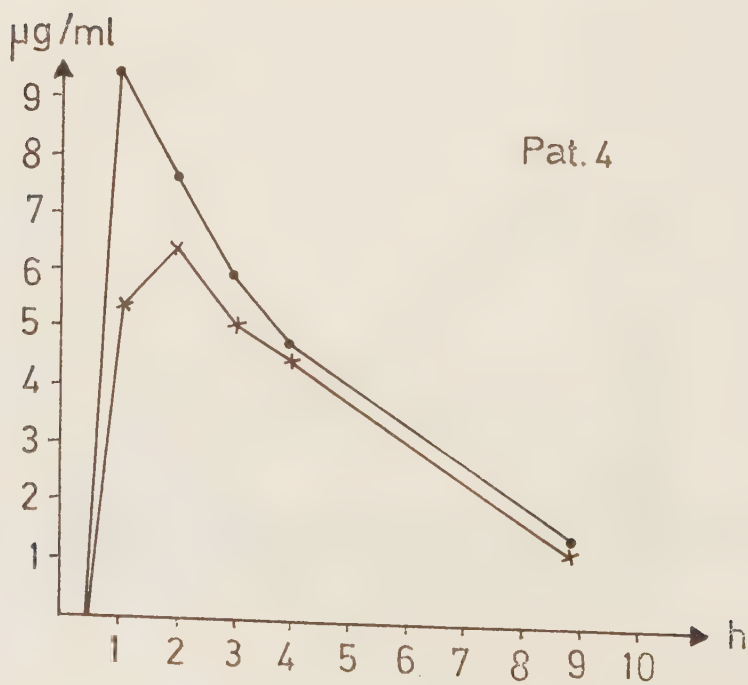
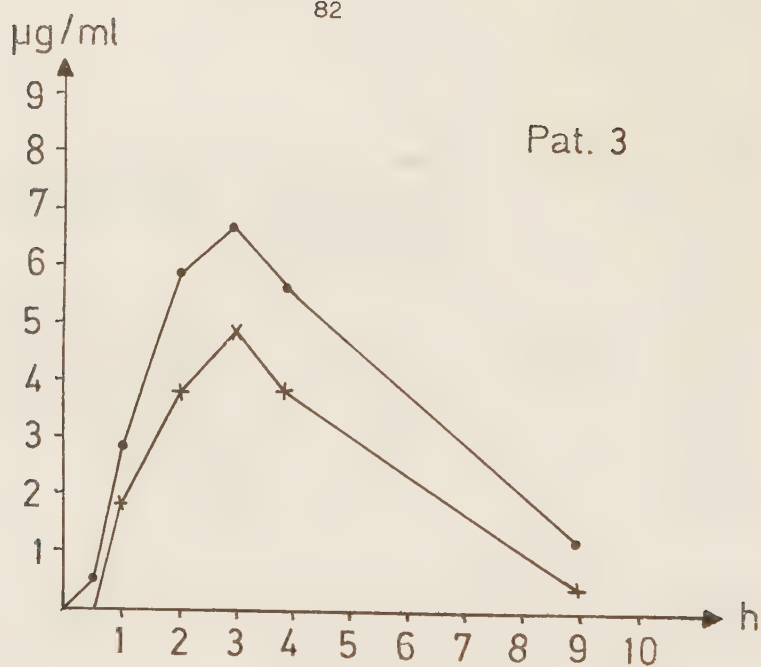


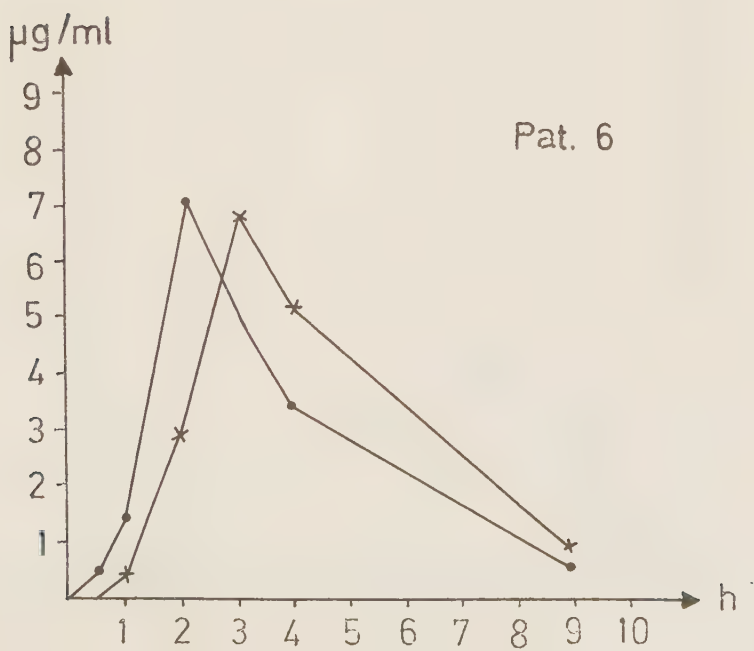
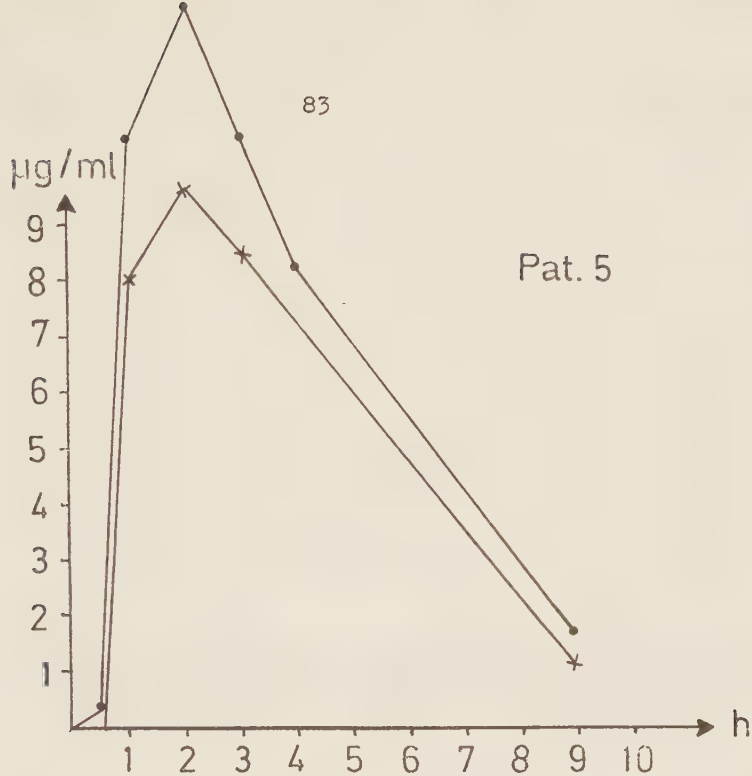


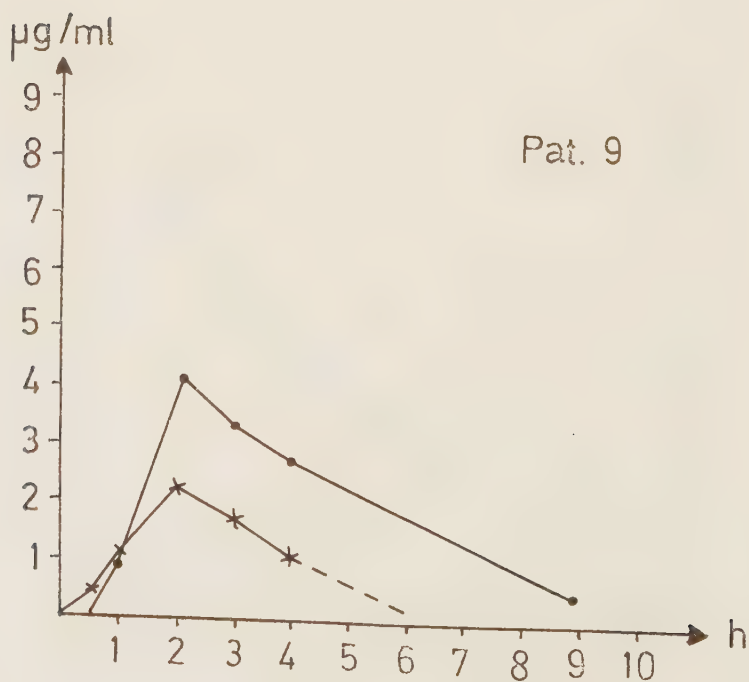
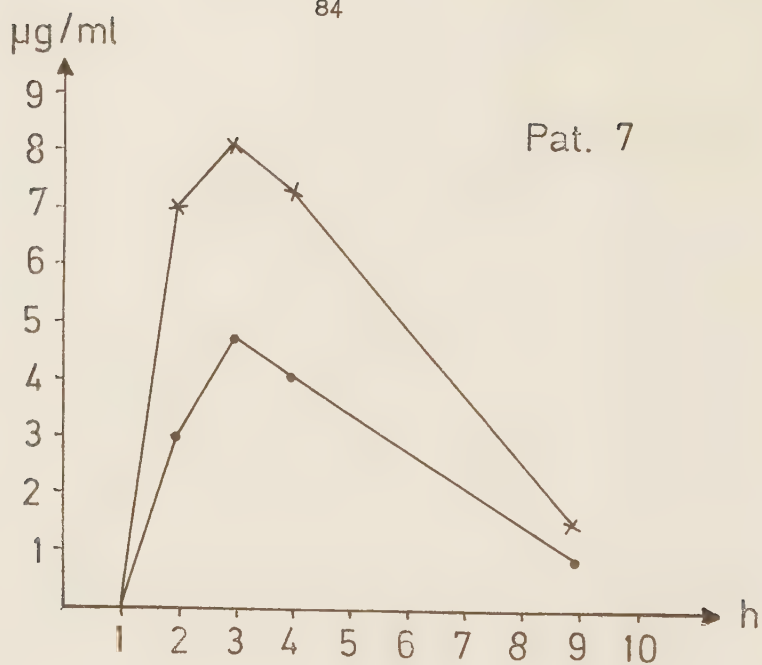
Anhang, Abb. 14 - 23: RMP - Tagesprofilkurven von 10 Patienten nach einmaliger Einnahme von Rifampicin kombiniert mit Ethambutol...

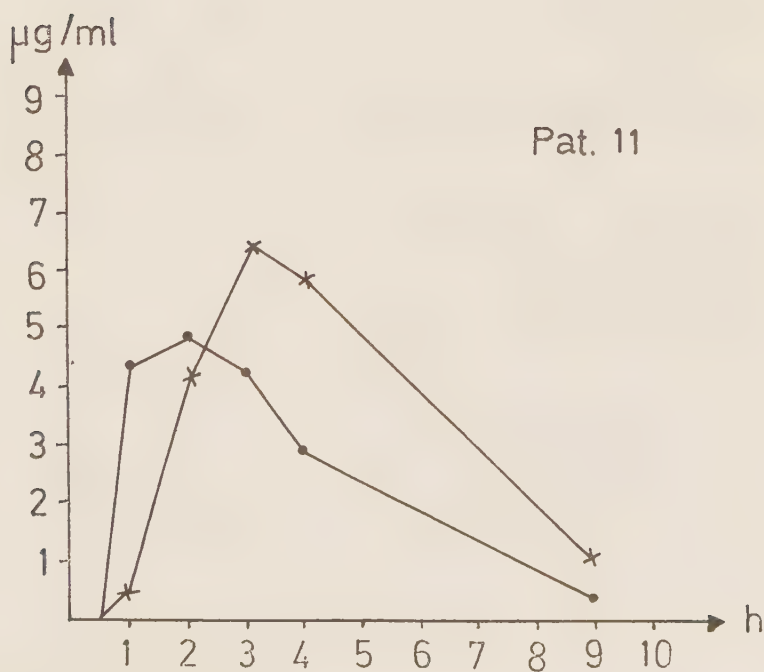
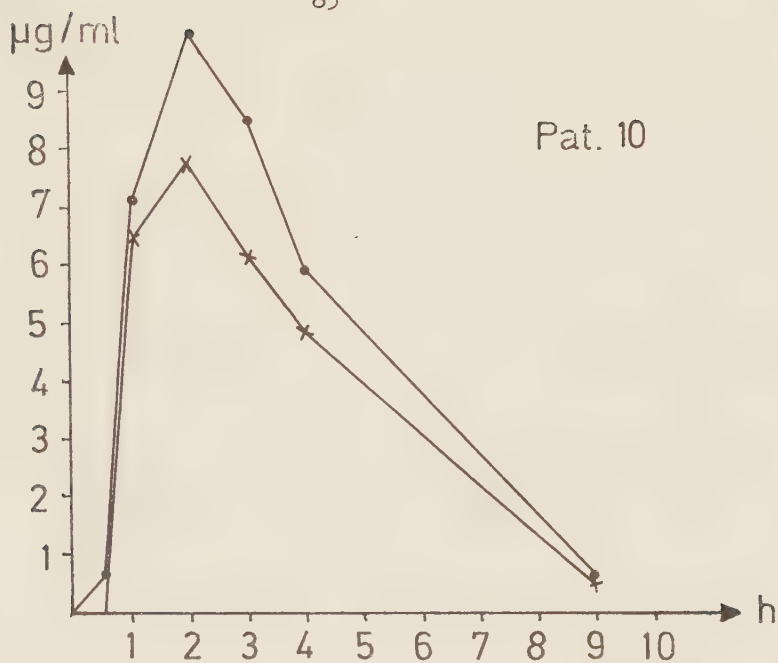
— x — x — in handelsüblicher Darreichungsform
 — • — • — in magensaftfester Umhüllung

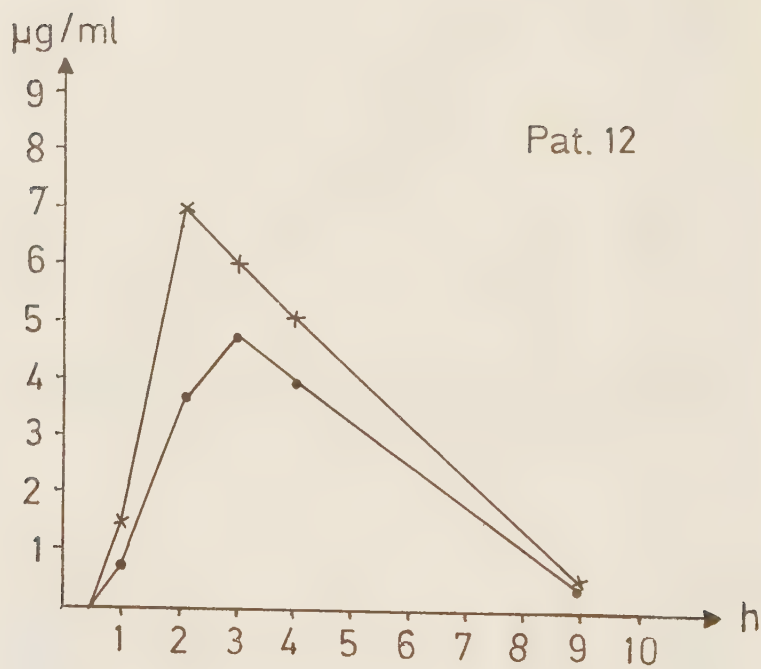












L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- (1) AMBROSETTI, A. Ethambutol in the Treatment
of Genitourinary Tuberculosis
Urologia 34, 24 (1967)
- (2) ARIOLI, V. Rifampicin: A New Rifamycin
PALLANZA, R. Arzneimittelforschung 17,
FÜRESZ, S. 523 (1967)
CARNETI, G.
- (3) ARZNEIVERORDNUNGEN Deutscher Ärzteverlag 13
86-93 (1976)
- (4) BARBANTI, A. Sull'uso dell'etambutolo nel-
CUTINI, V. la terapia locale flogosi
RESTANI, C.A. pelviche tubercolari ginico-
logiche
Nota preventiva, Sympos. on
New Antitubercular Drugs,
St. Vincent (1967)
- (5) BENKERT, K.: Tagesprofile und Profilver-
laufskontrollen von Ethambu-
tol bei tuberkulosekranken
Kindern verschiedener Alters-
gruppen in Abhängigkeit von
der Dosierung
Inaugurationsdisseration 1973
- (6) BLAHA, H., Tuberkulose Therapie
PETERSEN, K.F.: Fortschr. Med. 87, 571 u. 610
(1969)

- (8) BRUCKSCHEN, E.G.: Myambutol, experimentelle und klinische Ergebnisse Editio Cantor KG, • 2 (1970)
- (8) CLARK, J., WALLACE, A.: The Susceptibility of Mycobacteria to Rifamide and Rifampicin Tubercle 48, 144 (1967)
- (9) DEL VASTILLO, H., BAUTISTA, L.D.: Retreatment of Tuberculosis with Ethambutol J. Philipp. Med. Assoc. 43, 921 (1967)
- (10) DE MARCO, F., MASONE, S., LIGUORI, R., SORRENTINI, R., BELLISSIMO, U.: Impiego topico dell'etambutolo in soluzione Arcg. Tisiol. Mal. App. Resp. 22, 771 (1967)
- (11) DONOMAE, I., YAMAMOTO, K.: Clinical Evaluation of Ethambutol in Pulmonary Tuberculosis Ann. N.Y. Acad. Sci. 135, 849 (1966)
- (12) DOST, F.H.: Der Blutspiegel Thiemeverlag, Leipzig (1953)
- (13) Dost, F. H.: Grundlagen der Pharmakokinetik Thieme-Verlag, Stuttgart (1968)
- (14) DOST, F. H.: Eine Pharmakokinetische Funktion für die Galenik Arzneimittelforschung 21, 712 (1971)

- (23) GRUEFF, T.: Primo risultati nella cura della tubercolosi osteoarticolare con Etambutolo (Miambutol Lederle)
4th Nat. Conf. Osteoarticular Tuberculosis, Cortina d'Ampezzo (July 1967)
- (24) GRUEFF, T.: Ethambutol in the treatment of osteoarticular tuberculosis
Clin. Ortop., Parma 22 , 13 (1968)
- (25) HAEGI, V.: Rifampicin-Ethambutol-Kombination der klassischen Dreierkombination ebenbürtig
Votr. Ges. Inn. Med., 1969;
ref. in Med. Tribune 4 , 10 (1969)
- (26) v. Hattingberg, H.M. Pharmakokinetik - Fragen der Terminologie und Problematik Arzneimittelforschung 25 , 1126 (1975)
- (27) ICHIKAWA, T.,
WAKU, M.: Treatment of the Tuberculosis of the Kidney and Bladder with Ebutol (Ethambutol)
Chemother. 12, 375 (1964)
- (28) KÖNIG, K., Die Behandlung der Urogenitaltuberkulose mit neuen Medikamenten
Urologe 7, 23 (1968)

- (29) KÜBLER, W.: Pharmakokinetische Methoden zur Ermittlung der enteralen Resorption
Z. Kinderheilk. 108, 187 - 196 (1970)
- (30) KUSCHINSKY, G.,
LÜLLMANN, H.: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie, 5. Aufl. 259-261
Thieme Verlag, Stuttgart (1972)
- (31) OMODEI-ZORINI, A.: L'esperienza attuale dell'Instituto C. Forlanini di Roma sull'Etambutol in campo sperimentale e clinico nella terapia della tubercolosi
Riv. Pat. Clin. Tuberc. 40, 908 (1967)
- (32) ORLANDO, O.,
VERCELLINO, A.: Applicatione del 2,2'-(etilen-diimino)-di-1-butanol per via endobronchiale
Atti 18. Congr. Naz. Tisiol. Vol. III, 438 (1966)
- (33) ORLOWSKI, D.H.: Klinische Erfahrungen mit Capreomycin, Ethambutol und Rifampicin
Prax. Pneumol. 23, 178 (1969)
- (34) ORLOWSKI, D.H.: Klinische Erfahrungen nach einjähriger Ethambutolanwendung
Internat. Kolloq. Forschungsinstitut. Borstel/Hamburg, Mai 1968, S. Karger, Basel (1968)

- (35) PALLAZA, R., Rifampicin: A New Rifamycin
 ARIOLI, V., Arzneimittelforschung 17 ,
 FÜRESZ, S., 529 (1967)
 BOZZONI, G.:
- (36) PEETS, E.A., The Absorption, Excretion, and
 SWEENEY, W.M., metabolic fate of Ethambutol
 PLACE, V.A., in Man
 BUYSKE, D.A.: Amer. Rev. Resp. Dis. 91 , 51
 (1965)
- (37) PETERSEN, K.F.: Die Sensibilitätsprüfung von
 Mycobakterien gegen Rifampicin
 Wehr/Baden (1975)
- (38) PLACE, V.A., Ethambutol hits TB
 PEETS, E.A., Amer. Prof. Pharm. 31 , 62
 BUYSKE, D.A., (1965)
 LITTLE, R.R.:
- (39) PLACE, V.A., Clinical Pharmacology of Etham-
 THOMAS, J.P.: butol
 Amer. Rev. Resp. Dis. 87 , 901
 (1963)
- (40) SACHS, L.: Statistische Auswertmethoden
 Springer-Verlag, Berlin (1970)
- (41) Schmid, P.CH.: Übersicht über die gebräuch-
 lichsten Tuberkulostatika un-
 ter besonderer Berücksichti-
 gung des Kindesalters
 Fortschr. Med. 86 , 1082 (1968)
- (42) THOMAS, J.P., Pers. Mitteilung,
 PELCAK, E.: Lederle Lab., Pearl River N.Y.

- (43) ÜBERLA, K.: Biomathematik,
 Instit. f. Med. Informations-
 verarbeitung, Statistik u. Bio-
 mathematik d. Univ. München
 93-94 (1974)
- (44) VALENTINI, S.,
 DE PALMA, M.,
 RUFFINI, F.M.,
 MOLFINO, A.: L'Etambutolo nella terapia
 della tubercolosi polmonare
 (Risultati preliminari)
 Pneumologica 6, 557 (1965)
- (45) WALTER, A.M., Antibiotika-Fibel, 3. Aufl.
 Thieme-Verlag Stuttgart,
 549-555, 580-588 (1965)
- (46) WELLHÖNER, H. H.: Pharmakologie und Toxikolo-
 gie, 2. Aufl.
 Springer Verlag Berlin 1976

L E B E N S L A U F

Am 13. Dez. 1947 wurde ich als drittes von vier Kindern des Dipl. Ing. Dr. Ing Wolfgang Bieling und seiner Frau Gertrud, geb. Hecking, in Stadtlohn/Westfalen geboren.

Im Jahre 1951 siedelten meine Eltern nach Gräfel-fing bei München über, wo ich ab 1954 die Volksschule besuchte. Anschließend setzte ich meine Schulausbildung im Gymnasium des Internats von Kloster Schäftlarn fort und beendete diese im Juni 1969 mit dem erfolgreichen Abschluß der Reifeprüfung am Nymphenburger-Gymnasium in München.

Nach dem Abitur leistet ich vom 1. 1. 1970 bis zum 30. 6. 1971 meinen 18-monatigen Wehrdienst in Traunstein und Mittenwald ab.

Mit dem Erhalt des Zulassungsbescheids begann ich im Sommersemester 1972 das Studium der Humanmedizin an der Universität München, legte hier 1973 die naturwissenschaftliche Vorprüfung, 1974 die ärztliche Vorprüfung, 1975 den ersten und 1978 den zweiten Abschnitt der ärztlichen Prüfung ab. Den dritten Abschnitt der ärztlichen Prüfung bestand ich im Juni 1979 an der Universität München.

